Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec

Rapport – Juin 1999
(CETS 99-2 RF)

LE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

Rapport présenté au

Ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie du Québec

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

105-06824/

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* peut être obtenue en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé
201, boulevard Crémazie est, Bureau 1.03
Montréal (Québec) H2M 1L2

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courrier électronique : cets@msss.gouv.qc.ca
Adresse Web : http://www.msss.gouv.qc.ca/cets/

Dépôt légal	-	Bibliothèque nationale du Québec, 1999
	-	Bibliothèque nationale du Canada
ISBN		2-550-34595-9

Comment citer ce document :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Le dépistage du cancer colorectal. (CETS 99-2 RF) Montréal: CETS, 1999, xx-146 p.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

LE MANDAT

Promouvoir et supporter l'évaluation des technologies de la santé, en diffuser les résultats et favoriser leur utilisation dans les décisions de tous les intervenants impliqués dans la diffusion de ces technologies.

Conseiller le ministre sur les questions concernant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé et, à cette fin, fournir des avis fondés sur l'évaluation de leur efficacité, sécurité, coût, leurs impacts sur le système de santé ainsi que leurs implications économiques, éthiques et sociales.

LES MEMBRES DU CONSEIL

Renaldo N. Battista, MD
Épidémiologiste

Roger Jacob
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc
Pharmacienne

Jean-Marie Moutquin, MD
Gynéco-obstétricien

Suzanne Nootens
Juriste

Guy Rocher
Sociologue

Le Conseil est normalement formé de douze membres et est donc en attente de nomination de six nouveaux membres par le Conseil des ministres du Gouvernement du Québec.

DIRECTEUR

Jean-Marie R. Lance

LE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal figure parmi les principales causes de mortalité par cancer tant au Québec que dans d'autres pays industrialisés. Dans le cadre de ses travaux, le Comité consultatif sur le cancer du Québec a reconnu en 1997 l'importance de cette problématique. S'il ne pouvait alors recommander le dépistage systématique du cancer colorectal, le Comité recommandait toutefois que le Conseil d'évaluation des technologies de la santé procède à un examen approfondi de l'efficacité et de l'efficience de cette intervention.

Le présent rapport rappelle l'épidémiologie et la carcinogenèse du cancer colorectal avant de faire le point sur les preuves de l'efficacité de différentes stratégies de dépistage tant des lésions précancéreuses que des lésions malignes encore précoces. Il détaille différentes modélisations visant à estimer le rapport coût-efficacité de diverses stratégies de dépistage et brosse le tableau du cancer colorectal au Québec.

En conclusion, le Conseil est d'avis qu'un programme de dépistage du cancer colorectal permettrait de réduire de façon significative la mortalité due à ce cancer. Compte tenu des preuves existantes, un tel programme viserait les personnes asymptomatiques de 50 à 79 ans et s'articulerait sur un dépistage bisannuel basé sur la détection du sang fécal occulte. Un seul résultat positif entrainerait une invitation à une entrevue et à un examen médical suivis d'une coloscopie diagnostique et, le cas échéant, thérapeutique. Le choix de la modalité primaire de dépistage reste préliminaire puisque des recherches en cours explorent le recours immédiat à la coloscopie ou au lavement baryté en double contraste.

Toutefois, autant la mise sur pied du programme proposé que l'exploration d'autres stratégies de dépistage devraient être assujetties à diverses conditions préalables, dont la mise sur pied d'études de faisabilité et d'essais pilotes pour valider les paramètres opérationnels québécois. La conduite de ces études exigera aussi plus de soutien à la recherche.

En diffusant cet avis, le CETS souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs concernés par cette problématique à différents niveaux du réseau de la santé et des services sociaux du Québec.

Renaldo N. Battista

Président

RÉSUMÉ

Introduction

Le cancer colorectal figure parmi les principales causes de mortalité par cancer dans les pays industrialisés. Le Québec n'échappe pas à cette tendance générale. Dans le cadre des travaux du Comité consultatif sur le cancer, mis sur pied par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec pour examiner toute la problématique du cancer et les moyens de le contrer, le cancer colorectal a bien sûr fait l'objet d'une attention particulière en raison de son importance. Dans son rapport de 1997, le Comité ne pouvait recommander, pour l'immédiat, le développement d'activités de dépistage systématique en raison notamment de l'absence de données probantes. Toutefois, il recommandait que le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* procède à un examen approfondi de l'efficacité et de l'efficience du dépistage du cancer colorectal quant à la réduction de la mortalité qu'il provoque.

Comme le *Conseil* avait déjà amorcé certains travaux sur l'efficacité comparative de différentes techniques diagnostiques des lésions colorectales et décidé d'élargir cette problématique à leur impact même sur la prévention de la mortalité, il a pu prendre en charge dans les meilleurs délais, cette requête du Comité consultatif sur le cancer. Le présent rapport fait le point sur les preuves de l'efficacité de différentes stratégies pour identifier et traiter tant les lésions précancéreuses que les lésions malignes encore précoces. Il appuie son examen sur une revue approfondie et critique de la littérature, en donnant au préalable des informations de base sur l'épidémiologie et la carcinogenèse du cancer colorectal. Une attention particulière est aussi apportée aux différents efforts de modélisation pour déterminer tant l'efficacité que le rapport coût-efficacité de diverses stratégies de dépistage. Enfin, après avoir décrit la situation du cancer colorectal au Québec et exploré différents scénarios, le document formule des conclusions et des recommandations.

Le présent rapport se concentre spécifiquement sur le cancer chez les personnes asymptomatiques à risque moyen, puisqu'il est supposé que les personnes dont le risque est plus élevé (facteurs familiaux et génétiques) sont déjà prises en charge par d'autres mécanismes. Toutefois, dans le cadre de travaux généraux sur le transfert des résultats de recherche en génétique humaine à la pratique clinique, le *Conseil* a déjà décidé de préparer un rapport sur la pertinence d'introduire un dépistage fondé sur la susceptibilité génétique au cancer colorectal.

Le cancer colorectal

Au Québec en 1998, les nouveaux cas de cancer colorectal ont été estimés à 4 200, soit 2 200 cas chez les hommes et 2 000 chez les femmes. Le cancer colorectal occupe le troisième rang de l'incidence des cancers, chez les hommes après les cancers du poumon et de la prostate, et chez les femmes, après les cancers du sein et du poumon. Le taux comparatif d'incidence (pour 100 000 personnes) du cancer colorectal est plus élevé chez les hommes (62) que chez les femmes (41). L'incidence du cancer du côlon est plus élevée que celle du cancer du rectum d'environ 1,6 fois chez les hommes et d'environ 2,3 chez les femmes.

Les décès par cancer colorectal ont été estimés à 1 990 au Québec en 1998: 1 000 chez les hommes et 990 chez les femmes. Par ces nombres, le cancer colorectal se classe au deuxième rang de la mortalité chez les hommes, au même rang que le cancer de la prostate, après le cancer du poumon. Il se classe au troisième rang chez les femmes, après les cancers du sein et du poumon. Le taux comparatif de mortalité (pour 100 000 per-

sonnes) est plus élevé chez les hommes (30) que chez les femmes (19).

D'après son ratio de 0,47 pour le nombre de décès au nombre de nouveaux cas, le cancer colorectal présente un pronostic passable. Il se distingue autant du pronostic favorable des cancers de la prostate (ratio de 0,25) et du sein (ratio de 0,34) que du pronostic sombre des cancers du poumon dont le ratio se chiffre à 0,81.

Au chapitre des années potentielles de vie perdues à cause du cancer, le cancer colorectal se place au troisième rang avec près de 10 %. Il est précédé par les cancers du poumon et du sein et devance le cancer de la prostate qui occupe le sixième rang.

Pour l'ensemble des cas de cancer colorectal, la survie relative passe d'environ 72 % après 1 an à environ 52 % à 5 ans. La survie est fortement reliée aux stades des lésions malignes au moment du traitement. Aux stades précoces, lorsque les lésions sont bien circonscrites, la survie est d'environ 90 % à 5 ans; elle est inférieure à 5 % pour les cas de stades tardifs, lorsque les métastases sont disséminées.

Les personnes atteintes de cancer colorectal demeurent très souvent asymptomatiques durant les premiers stades de la maladie. Il s'ensuit que les cibles du dépistage sont les personnes dont les cancers sont encore aux premiers stades alors que la survie est la plus élevée.

Les facteurs de risque d'être atteint d'un cancer colorectal sont multiples: individuels, familiaux et génétiques. Les maladies inflammatoires de l'intestin, la polypose adénomateuse familiale, le syndrome du cancer colorectal héréditaire non polyposique et les antécédents familiaux constituent des risques élevés et expliqueraient entre 10 et 30 % des nouveaux cas chaque année.

Entre 70 et 90 % des cancers colorectaux surviennent chez les personnes asymptomatiques de 50 ans et plus, sans autre risque identifiable que l'âge. Ces personnes sont considérées à risque moyen et font l'objet des dépistages décrits dans le présent document. Le dépistage génétique sera traité dans un document ultérieur.

Les coûts annuels des hospitalisations pour cancer au Québec en 1994-1995 peuvent servir de comparateur pour les dépenses imputables aux principaux cancers. Le cancer colorectal se situe au deuxième rang avec 45,8 millions de dollars précédé par le cancer du poumon à 59,8 millions et suivi par le cancer du sein avec 27,1 millions, les lymphomes avec 25,3 millions et le cancer de la prostate avec 17,8 millions.

Dans un autre ordre d'idée, en comparant les cancers les plus importants après le cancer du poumon en termes d'incidence et de mortalité, on note que les subventions obtenues au Québec entre 1994 et 1998 pour la recherche sur le cancer du sein se chiffraient à 15,8 millions de dollars, sur le cancer de la prostate à 6,8 millions et sur le cancer de l'intestin à 4,6 millions, totalisant 27,2 millions (Conseil de la Recherche Médicale et Fonds de la Recherche en Santé du Québec). Après répartition de ces subventions par nouveau cas de cancer estimé en 1998, si la recherche sur les cancers de l'intestin recevait 1,00 $, la recherche sur le cancer de la prostate s'élevait à environ 1,70 $ et celle sur le sein, à environ 3,38 $.

Efficacité des traitements

Le traitement à visée curative du cancer colorectal est principalement chirurgical. L'exérèse des tumeurs sera la seule intervention pour les tumeurs de stades précoces (classification TNM): stades I et II des cancers du côlon et stades I des cancers du rectum. Dans les cas plus avancés, chimiothérapie et radiothérapie peuvent s'ajouter: chimiothérapie pour les cancers du

côlon de stades III et les cancers du rectum de stades II et III. Pour ces cancers du rectum, la radiothérapie s'ajoute à la chimiothérapie. Pour les cancers de stades IV des deux sièges, les traitements sont palliatifs: chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, le cas échéant. La survie à 5 ans est plus élevée si les stades sont précoces: plus de 90 % pour les stades I; 60 à 80 % pour les stades II; 30 à 60 % pour les stades III et moins de 5 % pour les stades IV.

La formation des tumeurs colorectales cancéreuses (carcinomes) s'échelonne sur plusieurs années, à partir de lésions prémalignes constituées pour la plupart de polypes adénomateux. Plusieurs études cas-témoins ont montré que l'excision des polypes diminuait l'apparition des carcinomes, l'exérèse des carcinomes en phase précoce diminuait la mortalité et que l'excision des polypes se traduisait ultimement par une diminution de la mortalité. À la lumière de ces résultats favorables d'interventions à l'une ou l'autre des étapes de la séquence adénome-carcinome, les polypes adénomateux constituent, autant que les cancers en phase précoce, des cibles du dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.

Efficacité du dépistage

Les preuves de l'efficacité du dépistage par des essais comparatifs randomisés chez des personnes asymptomatiques n'ont été acquises que récemment. Deux études comparatives randomisées, effectuées au Royaume-Uni et au Danemark, ont été publiées en novembre 1996. Une étude comparative randomisée, effectuée aux États-Unis, avait été publiée trois ans plus tôt. Les conclusions des trois études étaient globalement identiques: la détection du sang fécal occulte mène à une diminution du risque relatif de mortalité par cancer colorectal. Publiée en mars 1999, une mise à jour de l'étude américaine consolide ces conclusions.

L'étude américaine a été menée chez des volontaires asymptomatiques à risque moyen âgés de 50 à 80 ans. Elle a démontré une baisse significative de 33 % du risque de mortalité par cancer colorectal grâce à un dépistage annuel effectué au moyen d'un tes, chimique au gaïac, réhydraté avant l'épreuve de détection du sang occulte dans les selles. Un dépistage bisannuel s'est traduit après 13 ans de suivi par une baisse non significative de 6 % du risque de mortalité par cancer colorectal. Après 18 ans de suivi, la baisse s'est chiffrée à 21 % et a été significative.

Les études britannique et danoise ont été menées chez des effectifs asymptomatiques à risque moyen recrutés dans la population âgée de 45 à 74 ans au Royaume-Uni, et de 45 à 75 ans au Danemark. Le dépistage était bisannuel, au moyen d'un test au gaïac non réhydraté. Les baisses significatives du risque de mortalité par cancer colorectal ont été respectivement de 15 et de 18 %.

Dans les trois études, un résultat positif au test de sang occulte dans les selles était suivi d'un examen médical et d'une procédure diagnostique. Celle-ci consistait en une coloscopie ou, à défaut, un lavement baryté de préférence en double contraste, avec ou sans sigmoïdoscopie complémentaire.

Ces nouvelles preuves ont relancé le débat sur l'instauration de dépistages généralisés pour les personnes asymptomatiques à risque moyen et sur l'utilisation de procédures diagnostiques à des fins de dépistage.

Controverses sur l'équivalence des tests

L'efficacité du dépistage n'a été démontrée que par la détection de sang occulte dans les selles avec des tests chimiques au gaïac. Or la performance incertaine des tests au gaïac (faible sensibilité, piètres spécificité et valeur prédictive, notamment pour les polypes) a plusieurs consé-

quences. D'une part, un nombre considérable de résultats positifs entraîne des coûts élevés de coloscopies diagnostiques. D'autre part, dans les essais britanniques et danois, le nombre de cancers diagnostiqués après un test négatif a été supérieur au nombre de cancers dépistés grâce à un test positif, ce qui confère au dépistage une sensibilité inférieure à 50 %. D'où les nombreux efforts déployés pour trouver des tests de sang fécal occulte plus performants ou pour utiliser des procédures diagnostiques à des fins de dépistage, notamment la coloscopie qui sert d'étalon de référence tant au dépistage qu'au diagnostic.

Les avantages et les limites de chacune des différentes procédures diagnostiques utilisées à des fins de dépistage n'ont pas encore été démontrés par des essais comparatifs randomisés. À la suite de propositions énoncées sur le potentiel préventif d'une « sigmoïdoscopie unique » à 55 ans, diverses études de faisabilité ont été réalisées, sont en cours ou prévues. D'autres études évaluent divers tests chimiques ou immunologiques de détection du sang fécal occulte ou diverses stratégies de dépistage par sigmoïdoscopie seule ou jumelée à un test de sang fécal occulte.

Dans l'intervalle, les besoins en évaluation ont mené à des modélisations de plus en plus raffinées permettant d'apprécier l'efficacité et le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage.

Modélisations

Plusieurs stratégies de dépistage ont été modélisées. Les unes, monophasiques, s'articulent sur un test de dépistage unique comme le sang fécal occulte ou un type d'endoscopie (sigmoïdoscopie ou coloscopie). Les autres, multiphasiques, s'appuient sur des tests jumelés, comme le sang fécal occulte et une endoscopie de dépistage. Selon leurs caractéristiques, certaines techniques peuvent servir tout autant au dépistage qu'aux procédures diagnostiques et thérapeutiques, comme la coloscopie ou la sigmoïdoscopie.

Le choix des paramètres de modélisation est varié. Il porte notamment sur l'évolution naturelle de la maladie (e. g., taux de transformation des polypes adénomateux en carcinomes), les taux de complications des différents tests ou procédures, l'espérance de vie des populations cibles et la probabilité d'être atteint d'un cancer qui sera dépisté ou non selon les tests, et les coûts. Ces derniers se limitent dans certains modèles à ceux des opérations de dépistage ou comprennent pour d'autres ceux des traitements et des complications.

Dans l'ensemble, les compilations ne sont pas assez exhaustives pour tenir compte de tous les coûts encourus par les systèmes de santé concernés. On trouve ainsi des modèles qui comprennent les coûts des tests de dépistage et de diagnostic, sans les coûts de traitement ou de surveillance; d'autres les incluent. Parmi ces derniers, certains distinguent entre les coûts des traitements à visée curative et les coûts des soins palliatifs. Cette disparité des coûts entre les différents modèles rend difficile leur comparaison.

La nature et l'ampleur des variations entre les paramètres semblent toutefois circonscrites à l'intérieur de limites compatibles, de sorte que l'attention peut être portée sur la convergence des résultats obtenus par les modélisations de diverses stratégies plutôt que sur la disparité entre leurs prémisses. Ainsi :

- Toutes les stratégies modélisées, qu'elles soient constituées d'un test unique de dépistage (monophasique) ou d'un jumelage de deux (ou de trois) tests (multiphasiques), mènent à une diminution de la mortalité due au cancer colorectal.

- La coloscopie pourrait se révéler l'une des stratégies de dépistage les plus efficaces. Ses

coûts sont habituellement prohibitifs, bien que des analyses de sensibilité la rendent concurrentielle dans certaines conditions plausibles d'utilisation.

- Le lavement baryté en double contraste (LBDC) pourrait constituer une solution de rechange à la coloscopie de dépistage.

- La sigmoïdoscopie se révèle souvent moins performante que les deux précédentes, principalement parce qu'elle ne peut mettre en évidence qu'entre 50 et 60 % de l'ensemble des cancers colorectaux: son jumelage au LBDC est souvent considéré.

- Le test du sang fécal se révèle souvent la stratégie la moins coûteuse et la moins efficace.

- Les coûts de l'ensemble des stratégies se situent en deçà des limites supérieures habituellement acceptées aux États-Unis pour d'autres technologies préventives, soit environ 40 000 $US par année de vie sauvée. La plupart des stratégies entraînent des coûts inférieurs à moins de 20 000 $US par année de vie sauvée.

- En termes de coût par AVAQ gagnée (année de vie, ajustée pour la qualité) des simulations comparent avantageusement le dépistage du cancer colorectal au dépistage du cancer du sein.

Il ressort de ces modélisations dont les paramètres demeurent souvent théoriques que chaque stratégie comporte des avantages et des inconvénients. Sur les plans pratique et opérationnel, les paramètres utilisés dans les modélisations devraient correspondre aux conditions réelles des systèmes de santé dans lesquels ces paramètres sont appliqués. À défaut de cette correspondance, les conclusions dérivées des modélisations demeurent hypothétiques.

Efficacité et coûts d'un programme de dépistage du cancer colorectal adaptable au Québec

Des conditions similaires aux devis des essais britannique et danois ont servi de base aux estimations suivantes qui demeurent préliminaires et sujettes à validation. À l'aide des données québécoises de 1993, on peut estimer qu'un programme de dépistage bisannuel basé sur la détection du sang fécal occulte avec un test au gaïac non réhydraté, adressé aux personnes asymptomatiques de 50 à 79 ans, aurait pu éviter environ 192 décès, si le programme avait été en place depuis suffisamment longtemps pour exercer une diminution de la mortalité de 16 %. Ce pourcentage provient de la fusion par méta-analyse des résultats de 15 % obtenus au Royaume-Uni et de 18 % au Danemark.

Les coûts des tests de détection du sang occulte dans les selles et, le cas échéant, des examens médicaux suivis des procédures diagnostiques (comprenant au besoin des polypectomies ou des biopsies) ont été calculés sans inclure les coûts d'implantation et de gestion du programme.

Pour une campagne de dépistage, ces coûts seraient en moyenne de 17,3 millions de dollars. En calculant le nombre d'années potentielles de vie perdues qui seraient gagnées avec une diminution de la mortalité de 16 %, on obtient 2 927 années de vie gagnées pour les 192 décès évités, soit des coûts de dépistage inférieurs à 6 000 $ par année de vie gagnée. Avec les résultats de modélisations américaines estimant le nombre moyen d'années de vie gagnées grâce à un dépistage, on pourrait cependant chiffrer ce coût à près de 11 000 $ par année de vie gagnée. Les coûts sont ceux d'un dépistage bisannuel, ce qui implique que les coûts annuels seraient considérablement réduits.

Bien que ces estimations préliminaires n'aient pas été soumises à une analyse de sensibilité, elles procurent toutefois suffisamment

d'information en faveur de la mise sur pied d'études de faisabilité et d'essais pilotes pour valider au plan opérationnel les connaissances acquises au cours des dernières années.

Conclusions

Le *conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* est d'avis qu'un programme de dépistage du cancer colorectal permettrait de réduire de façon significative la mortalité due à ce cancer.

En principe, ce programme serait construit d'après les devis des essais britannique et danois. Il viserait les personnes aymptomatiques de 50 à 79 ans et s'articulerait sur un dépistage bisannuel basé sur la détection du sang fécal occulte avec des trousses (au gaïac) de prélèvement et d'analyse conçues pour expédition postale. Deux échantillons de selles seraient prélevés, sans restriction alimentaire ou médicamenteuse préalable, sur trois déjections consécutives. L'analyse des trousses dans des laboratoires désignés à cette fin serait effectuée sans réhydratation. Un seul résultat positif se traduirait par une invitation à une entrevue et à un examen médical suivis d'une coloscopie diagnostique et, le cas échéant, thérapeutique.

Ce programme s'appuie sur les preuves existantes d'efficacité et peut servir d'assise à l'implantation du dépistage du cancer colorectal. Par ailleurs, à la lumière des recherches en cours, il y aurait lieu d'explorer d'autres stratégies de dépistage comme la coloscopie, la sigmoïdoscopie et le lavement baryté en double contraste. La sigmoïdoscopie pourrait être employée seule ou jumelée à d'autres tests tels que la détection chimique ou immunologique du sang fécal occulte.

Toutefois, autant la mise sur pied du programme proposé que l'exploration d'autres stratégies de dépistage devraient être assujetties aux conditions préalables suivantes :

- les tests de dépistage et de diagnostics devront être préalablement validés dans le contexte opérationnel de leur exécution;
- l'élaboration d'un modèle informatisé permettant de mesurer le rapport coût-efficacité du programme et de le comparer à différentes stratégies applicables à la population québécoise devrait être entreprise;
- la mise sur pied d'études de faisabilité et d'essais pilotes devrait être enclenchée afin de valider les paramètres opérationnels et les coûts qui se rattachent à ces stratégies.

Ces études de faisabilité et ces essais pilotes comprendraient notamment les objectifs suivants :

- définir les conditions optimales de sollicitation et de formation de la population cible pour le prélèvement et l'expédition des échantillons de selles;
- préciser les critères de reconnaissances des laboratoires désignés pour l'analyse du sang fécal occulte (formation du personnel, équopement, etc.);
- valider des tests de sang fécal occulte plus performants que les tests actuels au gaïac (ex. tests immunochimiques, automatisés ou non);
- estimer les coûts d'achat de coloscopes additionnels pour satisfaire la demande accrue générée par le dépistage et les coûts de leur remplacement plus hâtif à cause de leur plus grande utilisation;
- estimer la faisabilité de la sigmoïdoscopie dans les centres où la coloscopie n'est pas praticable à grande échelle, ou son remplacement par un lavement baryté en double contraste;

- uniformiser la classification des rapports de pathologie pour préciser les stades des cancers colorectaux au moment des diagnostics et des suivis;

- s'assurer de la compilation des stades des lésions au moment du diagnostic dans le fichier des tumeurs du Québec.

Quelques études de faisabilité ou essais pilotes exigeraient de recourir à des équipes de recherche qui seraient mobilisées pour approfondir différentes dimensions du dépistage du cancer colorectal: modélisations applicables à différentes stratégies, acceptabilité des tests par la population cible, évaluation d'indicateurs intermédiaires et globaux d'efficacité du programme, aspects éthiques, à titre d'exemples. Ces équipes pourraient faire partie des réseaux subventionnés par le Fonds de la recherche en santé du Québec.

La coordination des activités de recherche et d'intervention devrait être confiée à un comité central regroupant toutes les expertises nécessaires à l'exécution des travaux de recherche et à la bonne marche du programme de dépistage. Ce dernier pourrait ainsi être rajusté (par exemple, groupes d'âge ciblés, nouvelles stratégies de dépistage) au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances acquises grâce à des recherches évaluatives menées en cours d'opération.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande du *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* par **monsieur François-Pierre Dussault**, chercheur consultant du *Conseil*. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour le travail accompli.

Le *Conseil* tient aussi à remercier vivement les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires, qui ont contribué à améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Paul Belliveau	Chirurgien et professeur agrégé de chirurgie, Département de chirurgie, Centre universitaire de santé McGill – Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec)
Edmond-Jean Bernard	Gastro-entérologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal – Pavillon Hôtel-Dieu, Montréal (Québec)
Jacques Brisson	Médecin et épidémiologiste, Groupe de recherche en épidémiologie, Centre de recherche, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec - Pavillon Saint-Sacrement, Québec (Québec)
Jean-Pierre Courteau	Médecin (santé publique), Régie régionale de la santé et des services sociaux de l'Outaouais (Québec), Toronto (Ontario)
Mark Elwood	Médecin épidémiologiste et professeur, Hugh Adam Cancer Epidemiology Unit, Department of Preventive and Social Medecine, Otago Medical School, Dunedin (Nouvelle-Zélande)
Jean Faivre	Médecin et professeur, Registre bourguignon des cancers digestifs, C.R.I. INSERM 95-05, Faculté de médecine, Dijon (France)
Philip H. Gordon	Chirurgien, Département de chirurgie, Hôpital Général Juif Sir Mortimer B. Davis, et professeur, Départements de chirurgie et d'oncologie, Université McGill, Montréal (Québec)
Guy Launoy	Médecin, Registre des tumeurs digestives, CJF 96-03 – Épidémiologie et Biologie des cancers, INSERM, CHRU, Caen (France)

Joël Lavoie	Biochimiste, Département de biochimie, Centre hospitalier universitaire de Montréal – Hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec)
Bernard Rousseau	Gastro-entérologue, CHUQ – Pavillon Saint-François d'Assise, et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec)

De plus, le *Conseil* tient à souligner la contribution précieuse de monsieur Jean-François Boivin, médecin et épidémiologiste, professeur titulaire au département de statistique et d'épidémiologie, Université McGill, et collaborateur du *Conseil*, qui a agi comme consultant tout au long de la réalisation de ce document. Le *Conseil* remercie également monsieur Jean-Marie R. Lance, économiste et directeur du *Conseil*, pour ses commentaires qui ont orienté la production du présent rapport.

Nous remercions aussi les personnes suivantes, qui ont été consultées à plusieurs reprises sur différents aspects du rapport : monsieur Richard Clermont, gastro-entérologue, directeur-adjoint des services professionnels, Pavillon Hôtel-Dieu, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), monsieur Gaston Lalumière, chef du laboratoire de biochimie, Hôpital du Sacré-Cœur (Montréal) et madame Ginette Martin, chirurgienne-oncologue, Pavillon Notre-Dame, CHUM.

Le *Conseil* remercie en outre, madame Karina Lapierre qui a assuré la gestion documentaire des nombreux ouvrages consultés et la saisie des versions originales de ce document ainsi que madame Martine Eggeman pour sa lecture d'épreuves attentive.

Enfin, le *Conseil* exprime sa reconnaissance envers monsieur Marc-André Thibodeau, bibliotechnicien, ainsi que madame Suzanne Tremblay et monsieur Pierre Vincent, bibliothécaires, pour leur support bibliographique et madame Maria-Edith Jacques, secrétaire, pour la mise en page finale du document.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ i

REMERCIEMENTS vii

TABLE DES MATIÈRES ix

LISTE DES TABLEAUX xiii

LISTE DES FIGURES xv

LISTE DES ABRÉVIATIONS xvii

1. INTRODUCTION 1

1.1 DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL: DE NOUVELLES PREUVES D'EFFICACITÉ 1
1.2 RECOMMANDATIONS DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE CANCER 1
1.3 RECENSION ET EXAMEN DES PUBLICATIONS 2

2. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER COLORECTAL 5

2.1 INCIDENCE ET MORTALITÉ 5
2.2 VARIATION GÉOGRAPHIQUE DES TAUX D'INCIDENCE 6
2.3 LOCALISATION ANATOMIQUE DES TUMEURS COLORECTALES 7

3. FACTEURS DE RISQUE 9

3.1 HABITUDES DE VIE 9
3.2 FACTEURS FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES 10

4. PRÉVENTION DE LA MORTALITÉ DUE AU CANCER COLORECTAL 13

4.1 INTERVENTIONS ALIMENTAIRES ET CHIMIOPRÉVENTIVES 13
4.2 TRAITEMENT CHIRURGICAL PRÉCOCE 13
4.3 EXCISION DES POLYPES 14
4.4 DÉPISTAGE ET EXCISION DES NÉOPLASMES COLORECTAUX 14
4.4.1 Études cas-témoins 14
4.4.2 Essais comparatifs non randomisés 15
4.4.2.1 New York *15*
4.4.2.2 Bourgogne 16
4.4.3 Essais comparatifs randomisés 16
4.4.3.1 Göteborg *16*
4.4.3.2 Minnesota *16*
4.4.3.3 Nottingham *18*
4.4.3.4 Funen *19*
4.4.3.5 Comparaison entre les trois essais comparatifs randomisés *20*
4.4.4 Interventions préventives de la mortalité due au cancer colorectal 22

5. MODÉLISATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE 25

5.1 PARAMÈTRES GÉNÉRAUX 25
5.2 CONSTATS ISSUS DES MODÉLISATIONS 26

6. PARTICIPATION AU DÉPISTAGE 27

6.1 IMPORTANCE DE LA PARTICIPATION 27

6.2 Définitions générales 27
6.3 Participation: différentes modalités 28

7. LE CANCER COLORECTAL AU QUÉBEC 31

7.1 Population québécoise 31
7.2 Mortalité générale 31
7.3 Mortalité par cancer colorectal 33
7.4 Années potentielles de vie perdues 33
7.5 Nouveaux cas 35
7.6 Éléments de stratification de la population québécoise 35
7.7 Estimation des coûts annuels de diagnostic et de traitement du cancer colorectal 37
7.7.1 Quelques balises 37
7.7.2 Compilations effectuées au Québec 39
7.8 Application d'un modèle de dépistage (Walker et Whynes) 42
7.8.1 Paramètres utilisés 42
7.8.2 Cancers dépistés 44
7.8.3 Coût par cancer dépisté 45
7.8.4 Paramètres additionnels requis pour une modélisation plus complète 46
7.9 Estimation de l'efficacité d'un dépistage du cancer colorectal 48
7.10 Estimation des coûts d'un dépistage du cancer colorectal au Québec 48

8. DISCUSSION 51

8.1 Efficacité du dépistage 51
8.2 L'exemple américain 51
8.3 Des questions demeurent 52
8.4 Des options 53
8.5 Des avenues à explorer au Québec 55

9. CONCLUSIONS 57

ANNEXE A : LE CANCER COLORECTAL 61

A.1 Manifestations cliniques 63
A.2 Aperçu anatomique 63
A.3 Aperçu histologique 64
A.4 Quelques précisions terminologiques 65
A.5 Séquence adénome-carcinome 66
A.6 Altérations génétiques 68
A.7 Classifications des cancers du côlon et du rectum 71
A.7.1 Classification macroscopique 71
A.7.2 Classification histologique 71
A.7.3 Classification chirurgicale (selon la pénétration ou l'« envahissement » tissulaire) 72
A.7.4 Standardisation des classifications 72
A.8 Traitement et suivi des cas de cancers colorectaux 73

ANNEXE B : TESTS DE DÉPISTAGE 75

B.1 Conditions d'un dépistage 77
B.2 Les tests 77
B.2.1 Toucher rectal 77
B.2.2 Analyse d'excreta ou de sécrétions 78
B.2.2.1 Sang fécal occulte 78
B.2.2.2 Mucines colorectales 83
B.2.3 Lavement baryté 84
B.2.4 Techniques endoscopiques 85

B.2.4.1 Sigmoïdoscopie flexible (souple) 85
B.2.4.2 Coloscopie 85
B.2.4.3 Performance comparée des techniques radiologiques et endoscopiques 86
B.3 QUALITÉ D'EXÉCUTION DES TESTS 88

ANNEXE C : MODÉLISATIONS 89

C.1 EDDY (1990) 91
C.2 WAGNER, TUNIS ET COLL. (1996) 91
C.3 SHIMBO, GLICK ET COLL. (1994) 92
C.4 MILLER (1997) 92
C.5 GYRD-HANSEN, SOGAARD ET KRONBORG (1997) 93
C.6 HRISTOVA ET HAKAMA (1997) 95
C.7 LIEBERMAN (1995) 95
C.8 WALKER ET WHYNES (1992) 96
C.9 WHYNES, NEILSON, WALKER ET HARDCASTLE (1998) 97

ANNEXE D : COÛTS DU CANCER COLORECTAL AU QUÉBEC 107

D.1 COÛTS ANNUELS DES HOSPITALISATIONS 109
D.2 VENTILATION DES COÛTS DU CANCER COLORECTAL 109
D.3 ÉLÉMENTS DE CALCUL DES COÛTS DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL 110

ANNEXE E : ESTIMATION SOMMAIRE DU COÛT DE DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE 115

ANNEXE F : PRINCIPALES RECOMMANDATIONS D'ORGANISMES NORD-AMÉRICAINS SUR LE DÉPISTAGE ET LA SURVEILLANCE DU CANCER COLORECTAL 123

RÉFÉRENCES 127

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 2.1 : INCIDENCE ET MORTALITÉ PAR CANCER COLORECTAL 6

TABLEAU 2.2 : TAUX COMPARATIFS (PAR 100 000) DE L'INCIDENCE (I) DES CANCERS DU CÔLON (C) ET DU RECTUM (R) 7

TABLEAU 3.1 : RÉPARTITION DES NOUVEAUX CAS DE CANCER COLORECTAL 11

TABLEAU 3.2 : RISQUE DE CANCER COLORECTAL AU COURS D'UNE VIE 11

TABLEAU 3.3 : RISQUE DE CANCER COLORECTAL SELON L'ÂGE ET LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX : RISQUE RELATIF EN REGARD DE CELUI ENCOURU À 45 ANS, SANS ANTÉCÉDENT FAMILIAL 12

TABLEAU 4.1: ESSAIS DE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL AVEC HEMOCCULT OU HAEMOCCULT : DEVIS ET RÉSULTATS 17

TABLEAU 4.2 : RÉSULTATS DES ÉTUDES DE NOTTINGHAM ET DE FUNEN 21

TABLEAU 4.3 : DIFFÉRENCES ENTRE LES ÉTUDES MENÉES AUX ÉTATS-UNIS, AU ROYAUME-UNI ET AU DANEMARK 21

TABLEAU 7.4 ANNÉES POTENTIELLES DE VIE PERDUES PAR CANCER COLORECTAL EN 1993 AU QUÉBEC 34

TABLEAU 7.6: NOUVEAUX CAS DE CANCER COLORECTAL DÉCLARÉS EN 1993 AU QUÉBEC, SELON LE SIÈGE, LE SEXE ET LE GROUPE D'ÂGE 36

TABLEAU 7.8 : DONNÉES RELIÉES AUX DRG 40

TABLEAU 7.9 : LE CANCER COLORECTAL AU QUÉBEC : RÉPARTITION DES DÉCÈS ET DES NOUVEAUX CAS DANS LES PRINCIPAUX GROUPES D'ÂGE EN 1993 44

TABLEAU 7.10 : COÛTS POTENTIELS GÉNÉRÉS PAR DIFFÉRENTES STRATÉGIES APRÈS UNE SEULE CAMPAGNE DE DÉPISTAGE 45

TABLEAU A.1 : MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CANCERS DU CÔLON ET DU RECTUM 64

TABLEAU A.2 : LA SÉQUENCE ADÉNOME-CARCINOME 67

TABLEAU A.3 : TRANSFORMATION ADÉNOME-CARCINOME ET ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES (D'APRÈS TORIBARA ET SLEISENGER, 1995) 69

TABLEAU A.4 : CLASSIFICATION DES TUMEURS PRIMAIRES MALIGNES DU GROS INTESTIN (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ) 69

TABLEAU A.5 : STADES DES SYSTÈMES DE CLASSIFICATION 70

TABLEAU B.1: CONCORDANCE ENTRE LES RÉSULTATS D'UN TEST ET LA PRÉSENCE DE LA LÉSION RECHERCHÉE 82

TABLEAU B.2 : COMPARAISON ENTRE LES TESTS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU CÔLON PAR LE SANG FÉCAL OCCULTE OU LA GALACTOSE OXYDASE (D'APRÈS SHAMSUDDIN, 1996) 84

TABLEAU B. 3 : PERFORMANCE COMPARÉE ENTRE LES TECHNIQUES RADIOLOGIQUES ET ENDOSCOPIQUES D'EXAMEN DU GROS INTESTIN 87

TABLEAU C.1 : IDENTIFICATION DES STRATÉGIES 98

Liste des tableaux

TABLEAU C.2 : COÛTS ET CANCERS RATÉS PAR 13 STRATÉGIES DE DÉPISTAGE 99

TABLEAU C.3 : COÛTS PAR AVAQ GAGNÉE POUR DIFFÉRENTES SIMULATIONS 99

TABLEAU C.4 : PARAMÈTRES RETENUS SELON LES AUTEURS 101

TABLEAU C.5 : EXEMPLES DE COÛTS RETENUS SELON LES AUTEURS 105

TABLEAU D.1 : TARIF DES EXAMENS EFFECTUÉS PAR LES OMNIPRATICIENS 111

TABLEAU D.2 : ÉVALUATION DES COÛTS CHIRURGICAUX RELIÉS AU CANCER COLORECTAL À PARTIR DES DONNÉES ONTARIENNES 112

TABLEAU D.3 : COÛTS DE QUELQUES COMPOSANTES D'UN DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL 113

TABLEAU E.1 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE DU CANCER COLORECTAL (CCR) CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES DE 50 À 79 ANS EN 1995 AU QUÉBEC 117

TABLEAU E.2 : STRATÉGIES DE DÉPISTAGE (ADAPTATION DU MODÈLE DE WALKER ET WHYNES (1992) - HOMMES 118

TABLEAU E.3 : STRATÉGIES DE DÉPISTAGE (ADAPTATION DU MODÈLE DE WALKER ET WHYNES (1992) -FEMMES 119

TABLEAU E.4 : COÛTS POTENTIELS GÉNÉRÉS PAR DIFFÉRENTES STRATÉGIES APRÈS UNE SEULE CAMPAGNE DE DÉPISTAGE (PARTICIPATION CONSTANTE À 60 P. CENT) 120

TABLEAU F.1 : RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'ÉTUDE CANADIEN SUR L'EXAMEN MÉDICAL PÉRIODIQUE (1994 ET 1996) 125

LISTE DES FIGURES

FIGURE 4.1 : INTERVENTIONS DE PRÉVENTION DE LA MORTALITÉ DUE AU CANCER COLORECTAL 23

FIGURE 7.1 : STRUCTURE PAR SEXE ET ÂGE DE LA POPULATION DU QUÉBEC EN 1995 32

FIGURE 7.2 : STRUCTURE PAR SEXE ET ÂGE DE LA POPULATION DÉCÉDÉE EN 1995, QUÉBEC 32

FIGURE 7.3 : STRUCTURE PAR SEXE ET ÂGE DU NOMBRE DE DÉCÈS POUR L'ENSEMBLE DES CAUSES ET DU NOMBRE DE DÉCÈS DUS AU CANCER COLORECTAL EN 1993 AU QUÉBEC 33

FIGURE 7.5 : ANNÉES POTENTIELLES DE VIE PERDUES (APVP) PAR CANCER COLORECTAL EN 1993 AU QUÉBEC 35

FIGURE 7.7 : NOUVEAUX CAS DE CANCER COLORECTAL DÉCLARÉS EN 1993 AU QUÉBEC, SELON LE SIÈGE, LE SEXE ET LE GROUPE D'ÂGE (BEAUPRÉ, 1996) 36

FIGURE A.2 : LA SÉQUENCE ADÉNOME-CARCINOME 67

FIGURE A.6 : CRITÈRES DE CLASSIFICATION APPLIQUÉS AUX STRUCTURES DU GROS INTESTIN 71

FIGURE E.2 : STRATÉGIES DE DÉPISTAGE (ADAPTATION DU MODÈLE DE WALKER ET WHYNES (1992) - HOMMES 118

FIGURE E.3 : STRATÉGIES DE DÉPISTAGE (ADAPTATION DU MODÈLE DE WALKER ET WHYNES (1992) - FEMMES 119

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACGA :	*American College of Gastroenterology*
ACS :	*American Cancer Society*
AGA :	*American Gastroenterological Association*
AHCPR :	*Agency for Health Care Policy and Research*
AHTAC :	*Australian Health Technology Assessment Committee*
APC :	*Adenomatous polyposous coli*
APR-DRG :	*All Patients Revised - Diagnosis Related Groups*
APVP :	Années potentielles de vie perdues
ASCRS :	*American Society for Colon and Rectal Surgeons*
ASGE :	*American Society of Gastrointestinal Endoscopy*
AVAQ :	Année de vie ajustée pour la qualité *(QALY: Quality adjusted life year)*
BSG :	*British Society of Gastroenterology*
CCFA :	*Crohn's and Colitis Foundation of America*
CCHNP :	Cancer colorectal héréditaire non polyposique *(HNPCC* en anglais*)*
CCP :	Classification canadienne des codes de procédures diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales
CCR :	Cancer colorectal
CCS :	Comité consultatif sur le cancer
CCSC :	Coalition canadienne pour la surveillance du cancer.
CEA :	*Carcinoembryonic antigen*
CHSGS :	Centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés
CIM :	Classification internationale des maladies
CMD :	Catégorie majeure de diagnostic
CMG :	*Case mix groups*
CRMC :	Conseil de recherches médicales du Canada
CRC	*Colorectal cancer*
DCC :	*Deleted in colorectal cancer*
DFMO :	*Difluorométhylornithine*
DMS:	Durée moyenne de séjour

DRA	Diminution du risque absolu
DRG :	Diagnostics regroupés pour la gestion
EC	Écart-type
FRSQ :	Fonds de la recherche en santé du Québec
FAP	*Voir PAF*
GEC-EMP :	Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique *(CTFPHE : Canadian Task Force on the Periodic Health Examination)*
HMO	*Health Maintenance Organization*
IARC :	*International Agency for Research on Cancer*
IC	Intervalle de confiance
ICESO :	*Institute for Clinical Evaluation Sciences in Ontario*
INCC :	Institut national du cancer du Canada
KPMCP :	*Kaiser Permanente Medical Care Program de la Caroline du Nord*
LBDC	Lavement baryté en double contraste
MCC :	*Mutated in colon cancer*
MSSS :	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NIRRU:	Niveau d'intensité relative des ressources utilisées
NNT :	*Number needed to treat*
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONS :	*Oncology Nursing Society*
OTA :	*Office of Technology Assessment*
PAF :	Polypose adénomateuse familiale (en anglais *FAP Familial Adenomatous Polyposis)*
RC (OR) :	Rapport de cotes (en anglais: *odds ratio)*
RPHA :	*Reversed passive haemagglutination*
SAGES :	*Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons*
SEER	*Surveillance, epidemiology, and End Results*
TNM :	Tumeurs, Nodules, Métastases
TSM :	Temps de séjour moyen
UICC :	Union internationale contre le cancer
USPSTF :	*US Preventive Services Task Force*
VPN :	Valeur prédictive négative *(NPV : negative predictive value)*

VPP : Valeur prédictive positive *(PPV : positive predictive value)*

1. INTRODUCTION

1.1 DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL: DE NOUVELLES PREUVES D'EFFICACITÉ

Le cancer colorectal figure parmi les principales causes de mortalité par cancer dans les pays industrialisés. De nombreux efforts ont été déployés dans plusieurs pays au cours des dernières décennies pour diminuer par dépistage la mortalité due au cancer colorectal. Diverses stratégies ont été étudiées, visant l'identification et l'excision autant des lésions précancéreuses que des lésions malignes de stade précoce.

Les preuves de l'efficacité de ces stratégies ont cependant été longues à constituer. Les nombreux éléments parcellaires accumulés dans l'attente de ces preuves ont souvent mené les associations ou les organismes interpellés par les questions de dépistage et de choix de stratégies à des prises de position diversifiées ou divergentes.

En effet, en l'absence de données probantes, les instances décisionnelles se sont généralement repliées sur trois types d'arguments pour étayer leurs positions: refuser l'utilisation des quelques tests de dépistage jusqu'à ce que leur efficacité ait été démontrée par des essais comparatifs et randomisés; formuler des recommandations en s'appuyant sur des preuves indirectes et des opinions d'experts; ou encore, recourir à des modèles mathématiques pour estimer les effets de différentes stratégies de dépistage sur la santé et les coûts.

Des résultats d'essais comparatifs randomisés [117, 156] ont corroboré la principale preuve déjà existante de l'efficacité du dépistage précoce des lésions colorectales néoplasiques [181]. Une mise à jour récente, après un suivi de 18 ans, consolide les résultats de cette première étude [182].

Moins d'un an après la publication des résultats britanniques et danois, un grand nombre d'associations professionnelles ou d'organismes intéressés par ces questions, américains pour la plupart, se sont ralliés à de nouvelles recommandations abondamment documentées sur différentes stratégies de dépistage du cancer colorectal [311]. Les interrogations et les objections soulevées quant à l'efficacité, les coûts et l'efficience de ces stratégies ne contrecarrent pas toutefois l'essentiel de ce nouveau constat: des preuves additionnelles démontrent l'efficacité du dépistage à diminuer la mortalité due au cancer colorectal.

Il reste à documenter plusieurs éléments préalables à la mise en oeuvre d'un dépistage de masse dans la population québécoise, notamment le rapport coût-efficacité de ce dépistage, comme en font état les recommandations du Comité consultatif sur le cancer.

1.2 RECOMMANDATIONS DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE CANCER

Le Comité consultatif sur le cancer a pour mandat de faire le point sur l'ensemble des questions reliées à la prévention et au traitement du cancer au Québec. Le Comité a constitué cinq sous-comités qui se sont appuyés sur treize groupes de travail pour approfondir différents volets du mandat, notamment le dépistage. Publié en octobre 1997 [59], le rapport du Comité reprend les conclusions du sous-comité sur le dépistage. Le cancer colorectal fait l'objet des recommandations suivantes [258] :

> Recommandation n° 3
>
> Pour l'immédiat, le sous-comité ne recommande pas le développement d'activités de dépistage systématique du cancer colorectal au Québec. Cette recommandation sur le dépistage de masse ne

s'applique pas aux groupes à haut risque, comme les membres de familles atteintes du syndrome de cancer familial.

Recommandation n° 4

Le sous-comité recommande que le Conseil d'évaluation des technologies de la santé procède à un examen approfondi de l'efficacité et de l'efficience du dépistage du cancer colorectal. Idéalement, cette évaluation fournirait, pour chaque stratégie de dépistage applicable, une estimation des effets sur la santé et les coûts qui seraient associés à son implantation au Québec.

Comme le souligne en outre le sous-comité sur le dépistage, la formation des intervenants et la recherche en dépistage devraient faire l'objet d'une attention particulière de la part des institutions d'enseignement et des organismes de subvention:

Recommandation n° 16

Le sous-comité recommande que soit effectuée une recension des programmes de formation sur le dépistage en général et sur les activités de dépistage spécifiques au cancer au niveau de la formation conduisant au diplôme professionnel. Suite à cette recension, des objectifs de formation devront être au besoin formulés ainsi que des programmes de formation pour les supporter.

Recommandation n° 17

Le sous-comité recommande que le dépistage du cancer soit retenu comme priorité de recherche par les fonds de recherche québécois, en particulier les questions reliées à la mise en place de programmes de dépistage systématique.

Ces recommandations ont influé sur la préparation du présent document. Sans visée didactique, ce document regroupe en revanche des informations sur l'épidémiologie et la carcinogenèse qui ont pour but d'expliciter le fondement des tests considérés dans différentes stratégies de dépistage du cancer colorectal.

1.3 RECENSION ET EXAMEN DES PUBLICATIONS

La base de données documentaires MEDLINE a été interrogée de la façon suivante: les termes MeSH ont d'abord été limités à *screening* et *colorectal neoplasia* pour les années 1966 à 1997 [253, 254]; ils ont ensuite été étendus à *colonic neoplasms* entre 1966 et 1987; de janvier 1988 à ce jour, l'interrogation de MEDLINE a été modifiée pour comprendre les termes *colorectal* ou *colonic* ou *rectal* apposés à *adenoma(s)*, *adenocarcinoma(s)*, *carcinoma(s)*, *polyp(s)*, *neoplasm(s)* ou *cancer(s)*.

L'ajout d'autres termes MeSH (*mass screening*, *genetics*, etc.) ou quelques recours exploratoires à d'autres banques EMBASE, PASCAL ou CANCERLIT n'ont pas augmenté de façon marquée la pertinence des relevés. La recension a surtout été complétée par des références citées dans les articles repérés grâce à MEDLINE.

L'éventail des écrits recensés est vaste, regroupant autant des résultats d'essais cliniques comparatifs randomisés que des « lettres à l'éditeur ». Les publications n'ont pas été hiérarchisées de façon systématique selon la nature et la qualité de leur contenu. Elles ont cependant été confrontées aux critères d'appréciation utilisés par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique [46, 47, 48]. Ce groupe classifie les preuves d'efficacité d'interventions selon les catégories suivantes :

I. Preuves fondées sur au moins un essai comparatif randomisé bien mené.

II-1. Preuves fondées sur des essais comparatifs non randomisés bien structurés.

II-2. Preuves fondées sur des études analytiques bien structurées (cohortes ou cas-témoins), de préférence effectuées dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de chercheurs.

II-3. Preuves fondées sur des comparaisons dans le temps ou de lieux différents, avec ou sans intervention.

III. Opinions de chefs de file reconnus, fondées sur leur expérience clinique; des études descriptives ou des conclusions de comité d'experts.

Les ouvrages cités ont été retenus en fonction de la grille ci-dessus. La priorité étant accordée aux essais comparatifs randomisés (catégorie I), les autres références n'étaient mentionnées qu'à défaut des précédentes ou pour préciser des aspects complémentaires. Ainsi, s'il existait des preuves de catégorie I, celles de catégorie II-1 (ex. cas-témoins) n'étaient pas nécessairement citées de façon exhaustive. Parmi les ouvrages de la catégorie III, les travaux du groupe d'experts mis sur pied par l'organisme fédéral américain, l'*Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)* en concert avec l'*American Gastroenterological Association (AGA)* ont servi de complément bibliographique [311]. Les recommandations de ce groupe d'experts et celles du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique [253, 254] sont reproduites à l'annexe E.

2. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal résulte de la transformation de cellules saines de la paroi interne du gros intestin en adénomes, puis en carcinomes. La plupart des adénomes se présentent sous forme de polypes. Leur taille (≥ 1cm) et leur structure (composants villeux) servent à définir leur potentiel de transformation en lésions malignes. La séquence adénome-carcinome peut se résumer ainsi: muqueuse normale, petits adénomes, adénomes volumineux, carcinomes localisés, carcinomes métastatiques [240]. Cette transformation s'échelonnerait sur une dizaine d'années [179]. D'autres voies de carcinogénèse, différentes de la séquence polypes adénomateux - carcinomes, pourraient expliquer un certain nombre des carcinomes colorectaux, en proportion moindre, non négligeable et encore mal définie [198].

Des informations complémentaires sur l'anatomie et l'histologie du gros intestin sont présentées à l'annexe A. Cette annexe comprend également un exposé plus détaillé sur la séquence adénome-carcinome ainsi que sur les altérations génétiques retrouvées dans les lésions néoplasiques et notamment, chez les personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale ou sujettes au cancer colorectal héréditaire non polyposique. On trouve en outre dans cette annexe les principales classifications des tumeurs malignes du gros intestin, les grandes lignes du traitement du cancer colorectal qui demeure essentiellement chirurgical ainsi qu'une brève description de la chimiothérapie et de la radiothérapie qui servent de traitements adjuvants ou palliatifs selon le stade et la localisation des lésions.

Rappelons les principales classifications (présentées plus en détail à l'annexe A.7) et le traitement usuel du cancer colorectal (annexe A.8). Publiée en 1932, la classification de Dukes comprenait à l'origine trois stades (A, B, C) d'évolution des tumeurs rectales, selon leur degré de pénétration ou de propagation (métastases) dans les tissus [72]. Le système de Dukes a ensuite été appliqué aux tumeurs du côlon [73], puis augmenté d'un quatrième stade, D [283]. Plus récemment en 1987, un effort de conciliation de différentes caractéristiques des tumeurs a mené à l'utilisation du système TNM (Tumeurs, Nodules, Métastases), qui reconnaît essentiellement cinq stades (0, I, II, III, IV). Ce système commence à s'imposer, bien que le système original de Dukes ou le système modifié soient encore souvent utilisés.

Le traitement à visée curative du cancer colorectal est avant tout chirurgical pour les stades I, II et III. On aura recours à des chimiothérapies adjuvantes selon les stades et les sites des lésions: stades I dans le côlon, II et III dans le rectum. Ces derniers sont aussi traités par radiothérapie.

Le traitement des cancers de stade IV est majoritairement palliatif: chimiothérapie pour les cas de cancers du côlon; chimiothérapie et radiothérapie pour les cancers du rectum.

2.1 Incidence et mortalité

Le cancer colorectal occupe au Québec et au Canada le troisième rang de l'incidence des cancers, tant chez les hommes que chez les femmes [29, 137]. Il se situe au second rang de la mortalité par cancer chez les hommes, au troisième chez les femmes (tableau 2.1).

Les taux d'incidence du cancer colorectal et de mortalité par ce cancer sont demeurés stables au Québec au cours des quinze dernières années. Au Canada, ils ont semblé baisser progressivement durant la même période.

Le ratio du nombre de décès au nombre de nouveaux cas caractérise le pronostic des cancers : il

Tableau 2.1 : Incidence et mortalité par cancer colorectal [137]

	Nombre estimé de nouveaux cas		Taux comparatifs Estimés d'incidence*		Nombre estimé de décès		Taux comparatifs estimés de mortalité*	
	Canada	*Québec*	*Canada*	*Québec*	*Canada*	*Québec*	*Canada*	*Québec*
Hommes (H)								
Tous les cancers	66 500	17 400	501	511	33 600	8 900	232	260
Prostate	16 100	3 700	112	106	4 300	910	31	30
Poumon	12 200	3 900	83	109	10 600	3 300	72	95
Côlon (C) et rectum (R)	*8 900*	*2 200*	*60*	*62*	*3 400*	*1 000*	*23*	*30*
Femmes (F)								
Tous les cancers	62 700	15 600	346	334	29 100	7 600	151	157
Sein	19 300	4 300	108	94	5 300	1 450	35	37
Poumon	8 200	2 300	46	50	6 500	1 700	35	37
Côlon (C) et rectum (R)	*7 600*	*2 000*	*40*	*41*	*2 900*	*990*	*14*	*19*
Total H et F (C + R)	*16 500*	*4 200*			*6 300*	*1 990*		

* taux pour 100 000

est passable lorsque le ratio se situe entre 0,30 et 0,50 [137]. Ainsi, le pronostic du cancer colorectal est passable avec un ratio de 0,47. Il se distingue autant du pronostic favorable des cancers de la prostate (ratio de 0,25) et du sein (ratio de 0,34) que du pronostic sombre des cancers du poumon dont le ratio se chiffre à 0,81.

2.2 Variation géographique des taux d'incidence

Les études épidémiologiques ont documenté l'importance du cancer colorectal à travers le monde et révélé de nombreuses variations géographiques : ce cancer est plus fréquent dans les pays industrialisés, le Japon tenant lieu d'exception jusqu'à récemment; les taux d'incidence les plus bas s'observent en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie.

L'incidence des cancers du côlon et du rectum dans quelques pays et villes est présentée dans le tableau 2.2 [209].

Ces données rappellent que l'incidence des cancers du côlon et du rectum est souvent plus élevée chez les hommes. Ce n'est cependant qu'au cours des toutes dernières années que les modélisations de dépistage ont commencé à prendre en considération ces différences (ex. Annexe C: Section 6.6 Hristova et Hakama (1997).

On peut illustrer l'importance relative des cancers du côlon et du rectum selon les sexes en calculant le quotient de ces incidences, de façon séparée pour les hommes et les femmes, comme le montrent les deux colonnes de droite du tableau 2.2 où les données canadiennes sont soulignées, ainsi que les valeurs maximales et minimales des exemples cités.

Tableau 2.2 : Taux comparatifs (par 100 000) de l'incidence (I) des cancers du côlon (C) et du rectum (R)

Pays, état ou ville	Côlon		Rectum		C + R		Ratios IC / IR	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Australie, Victoria	27,8	23,6	17,6	10,2	45,4	33,8	1,6	2,3
É.-U., Connecticut, blanc	35,9	25,3	16,9	9,5	52,8	34,8	2,1	2,7
É.-U., Connecticut, noir	30,3	22,8	10,2	5,5	40,5	28,3	3,0	4,1
É.-U., Détroit, blanc	32,1	23,2	16,1	9,5	48,2	32,7	2,0	2,4
É.-U., Détroit, noir	33,5	26,7	10,2	8,8	43,7	35,5	3,3	3,0
Canada	27,9	23,6	15,8	9,4	43,7	33,0	1,8	2,5
Danemark	20,1	19,3	16,9	10,2	37,0	29,5	1,2	1,9
France, Calvados	15,5	12,4	13,0	7,2	28,5	19,6	1,2	1,7
Inde, Bombay	3,1	2,5	2,7	2,1	5,8	4,6	1,1	1,2
Italie, Turin	22,0	16,2	12,2	6,8	34,2	23,0	1,8	2,4
Suisse, Genève	25,8	17,3	9,8	6,5	35,6	23,8	2,6	2,7
R.U., Angleterre et Pays de Galles	17,1	14,5	13,2	7,4	30,3	21,9	1,3	2,0

Source : *International Agency for Research on Cancer* [209]
Note : Côlon: (CIM-9): 153; Rectum: (CIM-9): 154 excluant 154.2-3 (anus)

On constate qu'au Canada, l'incidence du cancer du côlon chez les hommes est 1,8 fois plus élevée que celle du cancer du rectum; chez les femmes, elle est 2,5 fois supérieure. Dans les exemples cités, ces ratios s'étendent de 1,1 chez les hommes de Bombay à 4,1 chez les Afro-américaines de Détroit.

Au Québec en 1993, les taux bruts d'incidence des cancers du côlon (CIM-9: 153) étaient 1,5 fois plus élevés chez les hommes que ceux des cancers du rectum (CIM-9: 154), et 2,3 fois plus élevés chez les femmes [29]. Ainsi, dans l'ensemble, l'incidence du cancer du côlon est plus élevée que celle du cancer du rectum, et plus nettement encore chez les femmes. Par ailleurs, la localisation de ces cancers dans le côlon même présente des caractéristiques importantes pour différentes stratégies de dépistage.

2.3 Localisation anatomique des tumeurs colorectales

Plusieurs publications font état d'un « déplacement » ou d'une « redistribution » du site des cancers colorectaux: la proportion des cancers distaux a diminué au cours des dernières décennies, malgré la variation des définitions d'un auteur à l'autre. Ces définitions peuvent en effet comprendre, pour les segments distaux, le rectum et la jonction recto-sigmoïdienne, parfois le sigmoïde et parfois encore, le côlon descendant ou l'angle splénique [45, 68, 148, 171, 204, 234, 277, 309].

Au Québec, quelques données suggèrent que ce changement de répartition entre les segments s'est aussi manifesté. Mamazza et Gordon [178] ont observé entre 1955 et 1975 une augmentation des cancers du côlon droit dont la proportion est passée de 15,6 à 37,6 %, une augmentation dans le sigmoïde de 14 à 35 % et une diminution notable de 53 à 2,1 % des cancers du rectum. Des données plus récentes vont dans le même sens [207]: entre 1979 et 1994, la proportion des lésions du côlon droit est passée de 20,6 à 29,9 % ($p = 0,001$) et celle des lésions rectales a chuté de 22,0 à 11,3 % ($p = 0,0002$). Selon les calculs de ces auteurs, un sigmoïdoscope flexible (souple) de 60 cm atteindrait de nos jours 50 % des

lésions colorectales alors qu'en 1979, ce pourcentage était de 60 %. Bien que ces observations soient limitées aux dossiers d'un seul hôpital, elles corroborent les tendances générales.

Différentes explications à ces observations ont été proposées. Certains auteurs suggèrent que cette « redistribution » n'est que le reflet du vieillissement de la population, les cancers colorectaux proximaux étant plus nombreux chez les personnes âgées [62, 132]. D'autres sont d'avis qu'il s'agit de cancers différents que le perfectionnement des méthodes diagnostiques commence à mettre davantage en évidence [40, 70, 212, 213]. Il pourrait aussi s'agir d'une saisie plus complète dans les fichiers des tumeurs, le nombre des tumeurs « non réparties » se situant davantage dans les segments proximaux il y a quelques décennies. Cette situation entraînerait de nos jours une augmentation apparente de la proportion des cancers proximaux dans les fichiers nationaux.

Quelles que soient les explications, des compilations récentes sur le cancer du côlon témoignent encore de cette « redistribution » pour l'ensemble des États-Unis, le pourcentage de lésions malignes primaires dans le côlon proximal passant de 51 % en 1988 à 55 % en 1993 [189].

Ces variations pourraient avoir diverses conséquences sur le dépistage. Si les cancers distaux comprennent ceux du rectum, de la jonction recto-sigmoïdienne et du sigmoïde, ils se chiffrent à plus de 75 % au Japon, à 65 % en Angleterre et Pays de Galles au R.U. et à 50 % chez les Afro-américains du Connecticut [209]. L'utilisation de la sigmoïdoscopie, à titre d'exemple, pourrait ainsi être plus ou moins efficace en situation réelle, selon les populations étudiées. Il en résulte que les paramètres choisis pour les modélisations de différentes stratégies de dépistage devraient correspondre aux populations concernées.

3. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque du cancer colorectal sont multiples: habitudes de vie, facteurs familiaux et génétiques.

Aux États-Unis, à titre d'exemple, le cancer colorectal frappe davantage les personnes blanches que les Afro-américains. L'incidence chez les immigrants américains originaires d'Allemagne, d'Irlande, de Grèce et de la République Tchèque ou de Slovaquie tend à être plus élevée que chez les immigrants provenant d'autres pays [67, 123].

En revanche, les Japonais vivant au Japon affichaient une incidence assez faible (6 à 8 cas par 100 000), mais après une génération à Hawaii, l'incidence devient comparable à celle des Blancs de cet endroit. Ces chiffres proviennent d'études compilées il y a plus d'une décennie et peuvent différer de ceux d'observations plus récentes [56]. Au Japon, en effet, l'incidence et la mortalité reliées au cancer colorectal se rapprochent de plus en plus de celles des États-Unis [249]. Ces exemples ne servent qu'à illustrer les effets des habitudes de vie et de l'alimentation sur la susceptibilité au cancer colorectal.

3.1 HABITUDES DE VIE

Les régimes alimentaires riches en gras animal et faibles en fibres ont été souvent associés à une incidence accrue du cancer colorectal. Woolf [317] en fait état dans une revue exhaustive et signale qu'au moins une quinzaine d'études interculturelles ont démontré une relation inverse entre la consommation de fibres alimentaires et l'incidence du cancer du côlon. Cet auteur souligne que ces études ne constituent cependant pas des preuves directes du rôle des fibres, mais plutôt que d'autres caractéristiques des habitudes alimentaires pourraient expliquer les taux d'incidence les plus bas. Les relations encore ténues entre les constituants principaux ou mineurs (micronutriments) des régimes alimentaires mènent au constat qu'au-delà des recommandations générales sur la saine alimentation, les liens entre les facteurs nutritionnels et le cancer colorectal demeurent des questions de recherche [130, 236].

Au Québec, dans une étude cas-témoins sur le cancer colique et l'alimentation des Canadiens français montréalais [101], les auteurs n'ont pas observé d'association entre les carcinomes du côlon et la consommation d'énergie totale, de protéines ou de sucres. Une faible tendance inverse non significative a été décelée quant à l'apport lipidique global ou en gras saturés. L'association inverse la plus forte a été observée avec les fibres provenant de légumes, l'association avec les fibres des fruits n'étant pas significative. D'autres relations inverses se sont révélées avec le calcium, les vitamines A, E et l'alphatocophérol. Aucune association avec le béta-carotène et une tendance inverse non significative avec d'autres carotènes ont été observées. Les auteurs concluent que leurs observations corroborent les résultats d'autres études épidémiologiques sur la relation entre un apport lipidique élevé et le risque de cancer colorectal chez l'humain, ainsi que sur la relation inverse entre ce risque et l'apport élevé de fibres provenant de légumes et de fruits.

En plus des habitudes alimentaires, d'autres habitudes ou conditions individuelles ont été identifiées comme facteurs de risque, tels le tabagisme, la consommation d'alcool, le sédentarisme et l'indice de masse corporelle. En contrepartie, des associations inverses ont été observées entre le cancer colorectal et l'activité physique [57, 103, 158, 214].

L'augmentation du risque de cancer colorectal chez les personnes dont l'indice de masse corporelle est élevé ou qui font peu d'activité physique

n'a pas été incluse à ce jour dans la stratification des populations à des fins de dépistage. Seuls les facteurs génétiques ou familiaux ainsi que certaines considérations personnelles sont pris en compte.

3.2 Facteurs familiaux et génétiques

Bien qu'abondants, les écrits sur le sujet ne livrent pas une classification bien délimitée de l'importance relative des risques familiaux et génétiques reliés au cancer colorectal. Les stratifications des populations varient selon les auteurs et comprennent différents échelons: risque moyen ou (plus) élevé – « *higher* »- (par exemple, Winawer, Fletcher, *et al.* [311]); risque moyen, haut et très haut (par exemple, Cadiot [44]).

La principale catégorie de cette classification des risques est constituée des personnes asymptomatiques de 50 ans et plus, chez qui surviennent la plupart des cancers colorectaux: elles sont dites à « risque moyen ». Les personnes de moins de 50 ans, sans autres facteurs identifiables, sont sous-entendues de faible risque. Pour fin de simplification, nous retiendrons les deux catégories les plus courantes: « risque moyen » et « risque élevé ». À des fins de dépistage, l'échelon « risque faible » se déduit par soustraction des autres catégories de risque dans la population générale [43].

Dans la catégorie dite à « risque élevé », on retrouve les sujets atteints d'une polypose adénomateuse familiale ou d'une colite inflammatoire [24, 27, 139, 142, 188]. À ces personnes s'ajoutent celles qui ont déjà des antécédents familiaux de cancer colorectal. On retrouve aussi dans cette catégorie les personnes sujettes au cancer colorectal héréditaire non polyposique [174, 175, 176] dont les caractéristiques feront l'objet d'un autre document en préparation au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé*.

Le tableau 3.1 regroupe la contribution de ces différents facteurs à l'incidence des cancers colorectaux, selon différents auteurs.

Entre 65 et 90 % des cancers colorectaux selon certains auteurs, ou entre 75 et 80 % selon d'autres, sont désignés « sporadiques » et affectent les personnes de 50 ans et plus.

Le tableau 3.2 chiffre le risque de cancer colorectal selon différents antécédents familiaux, en regard de la population générale.

Le risque augmente en outre selon l'âge dans chaque strate [74, 94, 115, 260]. Le risque s'accroît selon le nombre de parents affectés, le degré de parenté et l'âge au moment du diagnostic. La maladie est à ce point fréquente que près de 10 % des personnes de plus de 50 ans aurait un parent atteint. Le tableau 3.3 répartit le risque relatif de cancer colorectal selon l'âge et les antécédents familiaux [33].

Aux risques associés à des antécédents familiaux de cancers colorectaux s'ajoutent ceux que constitue la présence de polypes adénomateux chez un individu. Des sujets participant à l'étude américaine bien connue sous le nom de *National Polyp Study* [315] ont été choisis au hasard: 1 031 patients porteurs de polypes adénomateux, 1 865 de leurs parents et 2 381 parmi leurs enfants ont été retenus; 1 411 conjoints ont servi de témoins. Après ajustement pour l'âge et le sexe, le risque relatif de cancer colorectal s'est chiffré à 1,78 (IC 95 %: 1,18 - 2,67) chez les parents et les enfants en regard des conjoints. Pour les enfants dont les parents ont été reconnus porteurs de polypes adénomateux avant l'âge de 60 ans, le risque relatif s'élevait à 2,59 (IC 95 %: 1,46 - 4,58) en regard des enfants dont les parents avaient plus de 60 ans au moment du diagnostic de polypes adénomateux [314]

Tableau 3.1 : Répartition des nouveaux cas de cancer colorectal

	Young, Rozen et coll., 1996 [320] (%)	Markowitz et Winawer, 1997 [184] (%)
Maladies inflammatoires de l'intestin		1
Syndrome de cancer colorectal rare	< 0.1	
Polypose adénomateuse familiale (1 / 5000 à 1 / 7500, Rustgi, 1994)	< 0.5	1
Cancer colorectal héréditaire non polyposique	1 à 5	5
Antécédents familiaux	10 à 30	15 à 20
Cancer colorectal sporadique (hommes et femmes ≥ 50 ans sans risque spécifique)	65 à 90	75 à 80

Tableau 3.2 : Risque de cancer colorectal au cours d'une vie

	Risque
Plus de deux membres atteints dans la famille immédiate	>1 sur 3
Deux membres atteints dans la famille immédiate	1 sur 6
Un membre <45 ans atteint dans la famille immédiate	1 sur 10
Un membre de la famille immédiate et un membre de la parenté atteints	1 sur 12
Un membre >45 ans atteint dans la famille immédiate	1 sur 17
Population générale	1 sur 50

Source : Lovett [172] d'après Mulcahy, Farthing *et al.* [194].

En pratique, il résulte de ces stratifications que les personnes asymptomatiques de moins de 50 ans sont considérées à risque faible, celles de 50 ans et plus qui sont asymptomatiques et sans antécédents personnels, familiaux ou héréditaires, sont considérées à risque moyen, et celles qui présentent des facteurs de risque documentés sont considérées à risque élevé.

Cette classification en fonction des risques peut influer sur les stratégies de dépistage, selon que celles-ci se limitent ou non aux candidats à risque moyen. On supposera ici que les personnes dont le risque est plus élevé sont déjà prises en charge par d'autres mécanismes, tels que des réseaux de dépistage génétique. Pour étudier ces aspects, le dépistage des syndromes de cancers colorectaux familiaux ou héréditaires feront l'objet d'un autre rapport du ***Conseil d'évaluation des technologies de la santé***.

Tableau 3.3 : Risque de cancer colorectal selon l'âge et les antécédents familiaux : risque relatif en regard de celui encouru à 45 ans, sans antécédent familial

Catégorie* d'antécédents familiaux	Risque relatif selon l'âge			
	45 ans	55 ans	65 ans	75 ans
0	1	5,0	7,0	10,9
1	1,8	8,9	12,4	19,4
2	3,7	18,2	25,0	38,3
3	5,7	27,2	37,7	56,5

* Catégorie 0: aucun antécédent familial

1: un parent du premier degré atteint après 45 ans

2: un parent du premier degré atteint avant 45 ans

3: deux parents du premier degré atteints

Source : Données extraites de Bishop et coll. [33]

4. PRÉVENTION DE LA MORTALITÉ DUE AU CANCER COLORECTAL

4.1 Interventions alimentaires et chimiopréventives

Les études épidémiologiques dont il a été fait mention précédemment (sections 3.1 à 3.3) suggèrent que de saines habitudes de vie (alimentation, activité physique, absence de tabagisme, etc.) peuvent diminuer le risque de cancer colorectal. Les résultats actuels de ces travaux ne sont cependant pas encore suffisamment probants pour enclencher des démarches particulières de prévention de la mortalité due au cancer colorectal, si ce n'est à l'échelon des recommandations générales sur la promotion de saines habitudes de vie [81, 127].

Les études d'intervention modifiant la composition de l'alimentation par l'incorporation ou l'élimination de différents éléments se poursuivent [236] : elles visent à démontrer que des apports ou des restrictions alimentaires peuvent modifier l'apparition de cancers, de néoplasmes bénins (adénomes) ou de marqueurs biologiques intermédiaires (hyperprolifération). D'autres études ont recours à une intervention différente et utilisent la chimioprévention pour diminuer l'incidence du cancer colorectal ou la récurrence d'adénomes [149]. Ainsi, le difluorométhylornithine (DFMO), un inhibiteur de l'ornithine décarboxylase (nécessaire à la synthèse des polyamines reliées à la prolifération cellulaire), fait l'objet d'essais chez l'humain pour évaluer son potentiel de diminution de la récurrence des adénomes. Les études sur le rôle protecteur des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent un autre exemple [31].

Bien que prometteurs, les résultats de ces études ne sont pas encore applicables aux populations. Le traitement chirurgical précoce demeure la principale arme à visée curative contre le cancer colorectal.

4.2 Traitement chirurgical précoce

La létalité des cancers du côlon et du rectum est directement reliée aux stades des lésions au moment de l'intervention chirurgicale (les classifications les plus courantes des lésions sont explicitées à l'annexe A, section A.7: Dukes, TNM, etc.).

Des survies à 5 ans de l'ordre de 85 à 95 % sont citées pour les stades I (TNM) et de moins de 5 % pour les stades IV [168] Aux États-Unis, une étude a porté sur près de 40 000 dossiers de patients traités en 1983 et en 1988 dans 943 hôpitaux en vue d'examiner différents aspects de la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal et leur survie [28]. Notant que l'usage des thérapies adjuvantes n'était pas généralisé à cette époque, ces auteurs observent une survie à cinq ans de 74 % pour les cancers du côlon de stade I et de 6 % pour le stade IV. Pour le rectum, les valeurs sont identiques à celles du côlon: 72 % et 7 % pour les stades I et IV. Les auteurs font remarquer que certains établissements peuvent obtenir des pourcentages nettement supérieurs.

Sans insister pour l'instant sur la nécessité, aux fins d'évaluation d'un programme de dépistage, d'une saisie et d'une compilation appropriées du stade des lésions au moment du diagnostic, rappelons que l'identification et l'excision des lésions colorectales malignes au stade précoce (stade I) sont reliées à une survie élevée et constituent l'un des principaux objectifs des stratégies de dépistage du cancer colorectal.

4.3 Excision des polypes

Des études randomisées apportent des arguments favorisant l'excision des polypes. La *National Polyp Study* [315] est un essai prospectif multicentrique qui a porté sur des cohortes dont les effectifs ont été randomisés pour différents intervalles de suivi après polypectomie. Les suivis ont été soit d'un et trois ans, soit de trois ans seulement. Un autre suivi était également offert après six ans aux deux groupes. Trois groupes de référence ont servi aux comparaisons, deux cohortes sans polypectomie et une population constituée d'après des registres, après ajustement pour le sexe, l'âge et la taille des polypes. Le suivi moyen a été de 5,9 ans et l'incidence du cancer colorectal a été comparée. On a observé une diminution de cette incidence de 90, 88 et 76 % ($p < 0,001$) respectivement selon les groupes de référence, malgré le suivi assez court de cette étude [179].

Une étude prospective et randomisée de Jorgensen *et al.* [146] (commentée par Mandel [179]) a porté sur différents intervalles de suivi après la polypectomie initiale, ces intervalles variant entre 6 et 48 mois. Des 1056 patients étudiés, 10 ont eu un cancer colorectal. Ce nombre est semblable à celui attendu dans la population danoise en tenant compte du sexe et de l'âge. Cependant, d'après les valeurs prédites par la taille des adénomes excisés ($\geq$ 1 cm) et leur degré de dysplasie, le nombre de carcinomes attendus se chiffrait entre 62 et 110, ce qui est nettement supérieur aux 10 cancers observés. Un seul patient est décédé à cause d'un cancer colorectal, ce qui était significativement plus faible que le nombre attendu pour cette population, soit 7,58.

D'après ces études, on peut conclure que l'excision des polypes adénomateux ou de taille égale ou supérieure à 1 cm diminue la survenue du cancer colorectal.

4.4 Dépistage et excision des néoplasmes colorectaux

Le dépistage et le diagnostic du cancer colorectal ont fait l'objet de nombreuses publications au cours des dernières décennies. Les tests utilisés à ces fins comprennent le toucher rectal, la mise en évidence de sang fécal occulte à l'aide de réactifs chimiques ou immunologiques, le lavement baryté, principalement en double contraste, et les procédures endoscopiques, surtout la sigmoïdoscopie flexible et la coloscopie. L'annexe B décrit le fondement et la performance des tests de dépistage et de diagnostic.

Les sous-sections qui suivent sont consacrées aux résultats des principales études sur le dépistage par le test du sang fécal occulte, qui est en définitive le test de dépistage le plus utilisé et le plus étudié à ce jour. Le devis de ces études est diversifié: études cas-témoins, études comparatives non randomisées, essais comparatifs randomisés.

4.4.1 Études cas-témoins

Parmi les études cas-témoins, quelques-unes convergent vers une diminution de la mortalité attribuable au dépistage du cancer colorectal par le sang fécal occulte. Selby, Friedman et coll. [244] ont étudié les dossiers médicaux de 486 membres âgés de 50 ans et plus du *Kaiser Permanente Medical Care Program* de la Caroline du Nord (*KPMCP*), diagnostiqués entre 1981 et 1987 et décédés avant décembre 1988. Des témoins choisis au hasard ont été appariés pour l'âge, le sexe et la date d'adhésion au programme du *KPMCP*. En comparant quatre témoins par cas tirés d'une liste de candidats à une étude de dépistage par sigmoïdoscopie [243] pour chacun des 96 cas de cancer colorectal distal, les auteurs ont observé un rapport des cotes de 0,69 (IC 95 %: 0,52 - 0,91) pour au moins une épreuve de sang fécal occulte au cours des cinq années précédant le diagnostic. Ils concluent en

une diminution significative de la mortalité de 31 % grâce au dépistage par sang fécal occulte.

Rappelons que dans les études cas-témoins, l'efficacité du dépistage est calculée d'après le nombre de personnes ayant été dépistées. Dans les études randomisées, l'efficacité est calculée d'après le nombre de personnes recrutées, qu'elles aient participé ou non au dépistage.

Wahrendorf, Robra et coll. [294] ont étudié en Allemagne 429 cas âgés de 55 à 74 ans et décédés entre 1983 et 1986 dont le diagnostic de cancer colorectal avait été posé entre 1979 et 1985. Jusqu'à cinq témoins appariés ont été retenus pour chaque cas. Les auteurs ont observé une baisse de mortalité non significative chez les hommes, de 8 % pour un test de sang fécal occulte effectué entre 6 et 36 mois (RC: 0,92; IC 95 %: 0,54 - 1,57) ou de 27 % pour un test effectué entre 12 et 36 mois (RC: 0,73; IC 95 %: 0,40 - 1,32) avant le diagnostic. Chez les femmes, la baisse a été significative, de 57% pour un test effectué entre 6 et 36 mois (RC: 0,43; IC 95 %: 0,27 - 0,68) ou de 60 % pour un test effectué entre 12 et 36 mois (RC: 0,40; IC 95 %: 0,25 - 0,65) avant le diagnostic.

D'autres études cas-témoins effectuées aux États-Unis ont livré des résultats non concluants. Newcomb et coll. [203] ont étudié 66 participants du *Greater Marshfield Community Health Plan* décédés par cancer colorectal entre 1979 et 1988 et les ont appariés à 196 autres participants, selon le sexe, l'âge et la durée de leur adhésion. Le dépistage par le sang fécal occulte n'a pas été associé à une diminution significative de la mortalité (RC: 1,15; IC 95 %: 0,93 - 1,44). La plupart des tests avaient cependant été effectués à l'occasion d'un toucher rectal (se référer à l'annexe B.2.1 sur les limites de cette procédure).

Lazovich, Weiss et coll. [166] ont étudié les membres d'un *HMO* (*Health Maintenance Organization*) de l'État de Washington. Des tests bisannuels (aux deux ans) de sang fécal occulte étaient offerts aux membres de ce HMO. Ces tests pouvaient être effectués par les patients ou leurs médecins. Les auteurs ont étudié 248 membres décédés par cancer colorectal entre 1986 et 1991. Deux témoins équivalents non décédés par cancer colorectal ont été appariés à chaque cas. Moins de cas avaient participé à un dépistage que les témoins, tant pour les tests effectués à la maison (RC: 0,71; IC 95 %: 0,50 - 1,00) qu'au cabinet du médecin (RC: 0,95; IC 95 %: 0,67 - 1,36).

Non révélatrices dans l'ensemble quant au test du sang fécal occulte, des études cas-témoins signalées à l'annexe B.2.4 ont par ailleurs montré que le dépistage par sigmoïdoscopie peut éviter la survenue d'un cancer colorectal ou diminuer la mortalité due à ce cancer.

4.4.2 Essais comparatifs non randomisés

4.4.2.1 New York

Mené à New York entre 1975 et 1984 [310], cet essai clinique visait à évaluer l'efficacité d'un test de sang fécal occulte associé à la sigmoïdoscopie rigide pour la détection du cancer colorectal. Les 21 756 participants étaient âgés de 40 ans ou plus et ont été assignés lors de leur examen médical de routine à des groupes soumis annuellement soit au test de sang fécal associé à la sigmoïdoscopie (groupe a), soit à la sigmoïdoscopie seule, ce dernier groupe constituant le groupe témoin (groupe b). Dans une étude de faisabilité, 9 277 participants ont été assignés à 77% (7 168) au groupe a. Lors de l'essai principal, 12 479 participants ont été répartis à peu près également entre les groupes a et b. La participation qui était de 56 % dans l'étude de faisabilité, a chuté à 20 % lors de l'essai principal.

Les résultats de l'étude principale demeurent néanmoins probants: la probabilité de survie a

été supérieure dans le groupe a (70 %) comparé au groupe b (48 %; $p < 0,001$); la mortalité par cancer colorectal a été inférieure (0,36 /1 000 / an dans le groupe a vs 0,63 dans le groupe b; $p = 0,053$ par test unilatéral).

Après répartition des résultats par groupes d'âge, les auteurs concluent que le dépistage par le test du sang fécal occulte associé à la sigmoïdoscopie rigide accroît la détection du cancer colorectal pour chaque groupe d'âge.

4.4.2.2 Bourgogne

Depuis 1988, près de 91 000 personnes âgées de 45 à 74 ans ont été invitées à prendre part à une étude: 45 462 personnes de 12 cantons du département de Saône-et-Loire sont admissibles à un test de sang occulte dans les selles et un nombre équivalent du département de Côte-d'Or sert de témoin [15]. Les résultats sur la mortalité ne sont pas encore disponibles. Des résultats sur la participation ont toutefois été publiés récemment [269] et sont résumés à la section 6.3 (Participation: différentes modalités).

4.4.3 Essais comparatifs randomisés

4.4.3.1 Göteborg

Amorcé en 1982, cet essai suédois vise à évaluer l'efficacité d'un dépistage par un test bisannuel de sang fécal occulte offert aux 68 308 habitants de Göteborg nés entre 1918 et 1931 [151]. Cette population a été randomisée en deux groupes : 34 144 personnes ont été invités à prélever deux échantillons de selles pour chacune de trois déjections consécutives et déposaient ces prélèvements sur des plaquettes ou lamelles conçues pour expédition postale. Le groupe témoin est constitué de 34 164 personnes du même groupe d'âge. Le groupe testé a été subdivisé pour comparer l'effet de la réhydratation des selles avant l'adjonction des réactifs pour révéler la présence de sang occulte.

Des résultats préliminaires ont été publiés: le nombre de cancers colorectaux de stades précoces est plus élevé dans le groupe soumis au dépistage. Il est encore trop tôt pour déceler un effet sur la mortalité [151]. La compilation des données se poursuit. Les résultats ne seraient pas publiés avant 1999, bien que des résultats préliminaires suggèrent une réduction de la mortalité de l'ordre de 10 % [22].

Trois essais comparatifs randomisés sont terminés à ce jour. Ils ont tous évalué la mise en évidence de sang occulte dans les selles comme test monophasique de dépistage. Le devis et les résultats de ces trois essais sont comparés dans le tableau 4.1.

4.4.3.2 Minnesota

L'étude menée au Minnesota [181, 182] avait pour objectif de mesurer l'efficacité d'un dépistage par le test du sang fécal occulte à diminuer la mortalité due au cancer colorectal.

Des volontaires, au nombre de 46 551, âgés de 50 à 80 ans et recrutés entre 1975 et 1977 parmi des associations ou des fraternités du Minnesota ont été répartis en trois groupes: dépistage annuel, dépistage bisannuel et groupe témoin sans dépistage.

Les groupes soumis au dépistage devaient s'abstenir de consommer des aliments ou des médicaments susceptibles d'interférer avec le test. Aucune vérification de l'observance de ces consignes n'était toutefois faite. Comme dans l'essai de Göteborg [151], les participants prélevaient deux échantillons de selles pour chacune de trois déjections consécutives et déposaient ces prélèvements sur des plaquettes ou lamelles conçues pour expédition postale. À partir de 1977, un bon nombre de lamelles étaient hydratées au moyen d'une goutte d'eau désionisée. Après 1982 et jusqu'à la fin de l'étude en 1992, toutes les lamelles étaient réhydratées avant l'adjonction des réactifs. Les résultats positifs entraî-

Tableau 4.1 : Essais de dépistage du cancer colorectal avec Hemoccult* ou Haemoccult*: devis et résultats

Pays, Ville	**É.-U. – Minnesota**	**R.-U. – Nottingham**	**Danemark – Funen**
Auteurs, année	*Mandel , Bond et coll., 1993* [181] *Mandel, Church et coll., 1999* [182]	*Hardcastle et coll., 1996* [117]	*Kronborg et coll., 1996* [156]
Population	46 551 volontaires, 50-80 ans	150 251 sujets 45-74 ans d'après les dossiers des médecins de famille	61 938 habitants, 45-75 ans
Répartition	Volontaires randomisés: groupe témoin : 15 394; dépistage annuel : 15 570 ou bisannuel: 15 587. Hemoccult offert aux groupes de dépistage	Sujets randomisés, soit Haemoccult (lettre du médecin de famille) : 75 253 ou groupe témoin: 74 998	Sujets identifiés d'un registre, randomisés: soit Hemoccult II (tests, directives, questionnaire): 30 967 ou groupe témoin: 30 966
Test(s) de dépistage	Hemoccult* - la plupart réhydratés	Haemoccult* - sans hydratation	Hemoccult II- sans hydratation
Périodes de dépistage et de suivi	Dépistage: 1975-82 et 1986-92 Suivi en cours	Dépistage début 1984, offert bisannuel. Suivi médian: 7,8 (4,5 – 14,5)	Dépistage: 1985-95, 5 dépistages effectués Durée: 10 ans jusqu'en août 1995
Participation au dépistage	Pourcentage de dépistages complétés: Groupe annuel: 75,2% Groupe bisannuel: 78,4%	(Autre dépistage offert au sujets se conformant seul.) Au moins 1 test: 59,6% 1996: ≥ 1 test: 21% tous les tests: 38% aucun test: 40%	1er test: 67% 2^{e} test: 93% 3^{e} test: 94% 4^{e} test: 94% 5^{e} test: 92%
Positivité du test	2,4% (sans hydratation) à 9,8% (avec hydratation) 82,5% des lames ont été réhydratées	1er test: 2,1% 2^{e} test: 1,2%	1er test: 1,0% 2^{e} test: 0,8% 3^{e} test: 0,9% 4^{e} test: 1,3% 5^{e} test: 1,8%
Valeur prédictive positive du test	2,2% (avec hydratation) à 5,6% (sans hydratation)	(Proportion imprécise d'Haemoccult-positifs) 1er test: 9,9% 2^{e} test: 1,2%	1er test: 17% 2^{e} test: 8% 3^{e} test: 16% 4^{e} test: 11% 5^{e} test: 10%

Tableau 4.1 : Essais de dépistage du cancer colorectal avec Hemoccult* ou Haemoccult*: devis et résultats

Pays, Ville	É.-U. – Minnesota		R.-U. – Nottingham	Danemark - Funen
Résultats de mortalité	Après 13 ans Mortalité CCR/1000: Dépistage annuel: 5,9 (IC 4,6 à 7,2) Bisannuel: 8,3 (IC 6,8 à 9,8) Témoins: 8,8 (IC 7,3 à 10,4) Mortalité générale/1000: Annuel: 216 (IC 209 à 222) Bisannuel: 218 (IC 211 à 224) Témoins: 216 (IC 210 à 223) Diminution relative de la mortalité due au cancer colorectal par dépistage Annuel: 33% Bisannuel: 6%	Après 18 ans Mortalité CCR/1000: Dépistage annuel: 9,46 (IC 7,75 à 11,17) Bisannuel: 11,19 (IC 9,39 à 12,99) Témoins: 14,09 (IC 12,01 à 16,17) Mortalité générale/1000: Annuel: 342 (IC 334 à 350) Bisannuel: 340 (IC 333 à 348) Témoins: 343 (IC 336 à 351) Diminution relative de la mortalité due au cancer colorectal par dépistage Annuel: 33% Bisannuel: 21%	Après 8 ans Mortalité CCR: dépistés vs témoins: 0,85 (15%) (IC 95%: 0,74 à 0,98) Mortalité générale – dépistés vs témoins: identique 1,01 (IC 0,98 à 1,03) Autres détails: voir tableaux 4.2 et 4.3	Après 10 ans Mortalité CCR: dépistés vs témoins: 0,82 (18%) (IC 95%: 0,68 à 0,99) Mortalité générale – dépistés vs témoins: identique 0,99 (IC 0,95 à 1,02) Autres détails: voir tableaux 4.2 et 4.3

* Haemoccult est une marque déposée de Rohm Pharma, Weiterstadt, Allemagne
* Hemoccult, Hemoccult II, Hemoccult Sensa et d'autres sont des marques déposées de SmithKline Diagnostics Inc., San Jose, CA, US

(Données adaptées de AHTAC, 1997 [22]; Hardcastle et coll., 1996 [117]; Kronborg et coll., 1996 [156]; Lang et Ransohoff, 1998 [162]; Mandel, Bond et coll., 1993 [181]; Mandel, Church et coll., 1999 [182]; Mandel, 1997 [180]; Towler et coll., 1995 [280], 1998 [281, 282])

naient des analyses de sang et d'urine, un examen du gros intestin par radiologie et endoscopie ainsi que des examens pulmonaires et cardiaques.

En cours d'essai, la coloscopie a remplacé les autres examens du gros intestin (par exemple, proctosigmoïdoscopie rigide, sigmoïdoscopie). À défaut, le diagnostic était posé après un lavement baryté en double contraste. Le cas échéant, polypectomies et biopsies étaient effectuées durant la coloscopie.

Le tableau 4.1 présente des caractéristiques comparatives de cet essai en regard de celles des deux autres essais comparatifs randomisés dont les résultats sont publiés à ce jour. Les tableaux 4.2 et 4.3 présentés plus loin complètent cette comparaison.

4.4.3.3 Nottingham

L'étude menée à Nottingham au Royaume-Uni [117] avait pour objectif de mesurer la capacité d'un dépistage bisannuel basé sur des tests de sang fécal occulte à diminuer la mortalité par cancer colorectal. Le devis général de cette étude a été décrit dans le tableau 4.1. Le groupe soumis au dépistage comptait 76 466 sujets et le groupe témoin, 76 384.

Aucune restriction alimentaire ou médicamenteuse n'était prescrite avant le prélèvement de selles (2 échantillons de 3 déjections consécutives). Seules les personnes obtenant jusqu'à 4 résultats positifs étaient invitées à observer un régime pendant deux jours avant de reprendre le test. Dans tous les cas, la détection du sang occulte a été effectuée sans réhydratation. Une coloscopie, suppléée par un lavement baryté en double contraste, à défaut de réalisation complète de la coloscopie, était offerte aux participants ayant obtenu 5 résultats positifs lors du premier test ou au moins un résultat positif lors du second test pour les autres. Les cas négatifs lors du second test étaient invités à nouveau trois mois plus tard.

Après un suivi d'une durée médiane de 7,8 ans, l'analyse des données selon le principe de l'assignation initiale (« *intent to treat* » - lire ici « intention de dépister ») a révélé 873 cas de cancer colorectal dans le groupe de dépistage comparativement à 856 dans celui des témoins, le ratio des taux respectifs a été de 1,04 (IC, 95 %: 0,95 à 1,14). Moins de personnes du groupe des dépistés sont décédées d'un cancer colorectal authentifié (360 vs 420 décès). Le nombre nécessaire à traiter (dépister) (NNT)[1] a été de 1 225, IC 95 %: 649 à 11 200; ratio des taux de mortalité, 0,84, IC 95 %: 0,74 à 0,98.

Le nombre de cas au stade A (Dukes) était plus élevé chez les dépistés (20 vs 11 %, $p < 0,001$) et les cas au stade C ou D étaient plus élevés chez les témoins (52 vs 46 %, $p < 0,01$). Les adénomes ont été identifiés en nombre supérieur chez les dépistés (1001 vs 370). La mortalité générale n'a pas été différente entre les groupes (11 624 dépistés et 12 515 témoins, ratio des taux 1,01; IC 95 %: 0,98 à 1,03).

Les résultats de cet essai comparatif randomisé mène à la conclusion que le dépistage bisannuel au moyen des tests de sang fécal occulte diminue la mortalité due au cancer colorectal [89].

4.4.3.4 Funen

L'étude menée à Funen au Danemark [156] avait le même objectif et pratiquement le même devis que l'étude de Nottingham. Les caractéristiques générales [156, 157] de cette étude ont été décrites dans le tableau 4.1. Le groupe soumis au dépistage comptait 30 967 sujets et le groupe témoin, 30 966. Les participants au dépistage devaient respecter certaines restrictions alimentaires ou médicamenteuses pendant trois jours avant le prélèvement des selles. Les tests étaient effectués sans réhydratation. Un résultat positif entraînait une invitation à une entrevue, un examen médical et une coloscopie.

Après un suivi de 10 ans, l'analyse des données selon le principe de l'assignation initiale a révélé chez les dépistés 481 cas de cancer colorectal comparativement à 483 chez les témoins: ratios des incidences = 1,00 (IC 95 %: 0,87 à 1,13). Il y a eu moins de décès par cancer colorectal et de complications du traitement chez les dépistés que chez les témoins: 205 vs 249; nombre nécessaire à traiter (dépister) (NNT): 704 (IC 95 % : 360 à 12 854); mortalité relative 0,82 (IC 95 % : 0,68 à 0,99). Pour le cancer colorectal seul: 182 vs 230 décès; NNT: 645 (IC 95 % : 352 à 3689); mortalité relative 0,79 (IC 95 % : 0,65 à 0,96). Les cas de stade A était plus élevé chez les dépistés (22 vs 11 %, $p < 0,01$). Les stades C, les disséminations distales ou les tumeurs non classifiées ont

[1] Le NNT *(number needed to treat)* est la réciproque de la diminution du risque absolu (DRA) lequel s'obtient par la différence entre les taux observés des issues étudiées: le taux de mortalité chez les témoins moins le taux de mortalité chez les dépistés donne la diminution du risque absolu et, par définition, 1/ DRA = NNT [230].

été plus nombreux chez les témoins (52 vs 44 %). Les adénomes ont été plus nombreux chez les dépistés (413 vs 174, $p < 0,01$). La mortalité générale a été semblable dans les deux groupes (6 228 chez les dépistés et 6 303 chez les témoins): ratio des mortalités: 0,99 (IC 95 % : 0,95 à 1,02).

Kronborg et coll. [156] concluent que le dépistage bisannuel par le test du sang fécal occulte diminue la mortalité due au cancer colorectal. Ils n'ont pas observé de changement dans l'incidence de ce cancer ou dans la mortalité générale.

Dans l'étude de Nottingham [117], la diminution de la mortalité a été de 15 % après 8 ans de suivi et dans celle de Funen [156], elle a été de 18 % après 10 ans.

Le tableau 4.2 résume les principaux résultats des études de Nottingham et de Funen.

4.4.3.5 Comparaison entre les trois essais comparatifs randomisés

En tenant compte des résultats du Minnesota [181, 182], on dénombre désormais trois études comparatives randomisées sur trois, réalisées dans trois pays différents, qui démontrent que le dépistage par la détection de sang fécal permet de diminuer la mortalité due au cancer colorectal.

Dans les trois études, il s'agissait de tests au gaïac effectués sur six spécimens issus de deux échantillons prélevés sur chacune de trois déjections consécutives. Les participants dont les tests étaient positifs subissaient une coloscopie diagnostique et thérapeutique (polypectomie), suivie de l'exérèse des cancers, le cas échéant. En comparant les trois essais comparatifs randomisés, on constate que seules les études britannique et danoise sont similaires (recrutement et type de population, non-réhydratation des plaquettes, intervalle entre les tests, durée des suivis).

Le taux de positivité élevé (environ 10 %) qu'entraîne la réhydratation des plaquettes avant le développement de la coloration soulève des questions. En effet, la diminution de la mortalité dans l'étude de Mandel et coll. [181] pourrait être expliquée en bonne partie par l'apport de la coloscopie à la détection de cancers qui n'auraient pas saigné lors du dépistage, mais dont le résultat du test de dépistage aurait été faussement positif pour toute autre raison. Cet apport aurait pu contribuer entre 35 et 55% des 33% de diminution de la mortalité [161].

Après utilisation des données réelles et non estimées, Mandel [179] a calculé sommairement que la détection par la coloscopie des cancers qui ne saignaient pas au moment du dépistage pouvait expliquer entre 8 et 11 % de la diminution de la mortalité. La détection des cancers qui saignaient pouvait donc justifier entre 89 et 92 % de la diminution de la mortalité. Ces calculs préliminaires ont été approfondis dans deux articles, l'un portant sur l'examen de la sensibilité autant du test que du programme de dépistage [54] et l'autre, sur le rôle du hasard dans la détection des lésions lors de l'étude [78]. La sensibilité globale du test et du programme s'est chiffrée à 90 % et le rôle du hasard dans la diminution de la mortalité par cancer colorectal a été estimé entre 16 et 25 %, soit une contribution minime aux yeux des auteurs.

Les études danoise [156] et britannique [117] sont similaires. Ces études diffèrent de l'étude américaine [181] selon les aspects décrits dans le tableau 4.3.

Nonobstant les différences et considérant les ressemblances entre ces études, on peut reprendre les résultats non significatifs obtenus par Mandel

Tableau 4.2 : Résultats des études de Nottingham et de Funen

Endroit ***Auteurs***	**Nottingham** ***Hardcastle et coll., 1996*** [117]	**Funen** ***Kronborg et coll., 1996*** [156]
Durée (ans) du suivi	8	10
Mortalité par CCR Dépistés vs témoins	0,85 (15%) (IC 95%: 0,74 à 0,98)	0,82 (18%) (IC 95%: 0,68 à 0,99)
Stades A Dépistés Témoins	 20% 11% ($p < 0,001$)	 22% 11% ($p < 0,01$)
Stades Dépistés Témoins	C ou D 46% ($p < 0,01$) 52%	C, ou dissémination distante ou tumeurs non classifiées 44% 52%
Mortalité générale Dépistés vs témoins	Identique 1,01 (IC 95 % : 0,98 à 1,03)	Identique 0,99 (IC 95 % : 0,95 à 1,02)

Tableau 4.3 : Différences entre les études menées aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Danemark

Études / *Éléments de comparaison*	États-Unis, Minnesota Mandel, Bond et coll., 1993 [181] Mandel, Church et coll., 1999 [182]	Royaume-Uni, Nottingham Hardcastle et coll., 1996 [117]	Danemark, Funen Kronborg et coll., 1996 [156]
Intervalles entre les tests de dépistage	Annuel ou bisannuel	Bisannuel ou variable	Bisannuel
Réhydratation des spécimens sur les plaquettes	Oui, pour la plupart	Non	Non
Population	Volontaires	Générale	Générale
Suivi (ans)	13 et 18	8	10
Diminution de la mortalité due au cancer colorectal	Annuel: 33% Bisannuel: Résultats non significatifs après 13 ans; 6% Résultats significatifs après 18 ans; 21%	Bisannuel: 15%	Bisannuel: 18%

et coll. [181] lors du dépistage bisannuel et les combiner à ceux de Kronborg et coll. [156] et de Hardcastle et coll. [117] pour effectuer une méta-analyse avec le logiciel Meta-Analyst (Lau, J. Logiciel Meta-Analyst, version 0,99x du 24 janvier 1998 obtenue par courrier électronique). La diminution de la mortalité par cancer colorectal se chiffre à 14% (RC = 0,86; IC 95 %: 0,78 - 0,95), tant selon le modèle d'effets randomisés qu'avec celui d'effets fixes. En utilisant les résultats publiés après 18 ans de suivi [182], la diminution se maintient à 16 % (RC = 0,84; IC 95 %: 0,76 - 0,93). Le poids relatif de l'étude américaine dans cette analyse est de 20,76 %.

Mentionnons que des auteurs australiens ont effectué depuis quelques années de nombreuses méta-analyses en regroupant les données, publiées ou non, des études de dépistage du cancer colorectal par le sang fécal occulte [22, 280, 281, 282]. Leurs conclusions corroborent la diminution de la mortalité due au cancer colorectal que démontrent les deux études les plus comparables, celles de Nottingham [117] et de Funen]156]. Par ailleurs, une méta-analyse des résultats de ces deux essais comparables donne une diminution de la mortalité de 16 %, IC: 0,74 - 0,94 [116].

Une autre méta-analyse effectuée sur ces deux essais [109] met en évidence que, pour 1 000 personnes invitées au dépistage, on évite un décès par cancer colorectal.

On peut donc conclure que la mortalité due au cancer colorectal diminue grâce au dépistage par le sang fécal occulte et ce, en l'absence d'une diminution de l'incidence ou de la mortalité générale. On explique souvent cette absence par le recul trop court pour que l'effet des polypectomies puisse se manifester. Les résultats encore identiques quant à la mortalité générale après un suivi de 18 ans [182], pourraient atténuer cette explication. Rappelons toutefois que le test du sang fécal est plus efficace pour déceler des carcinomes que les polypes adénomateux. Ceux-ci ont néanmoins été décelés plus fréquemment dans les groupes soumis au dépistage que dans les groupes témoins.

4.4.4 Interventions préventives de la mortalité due au cancer colorectal

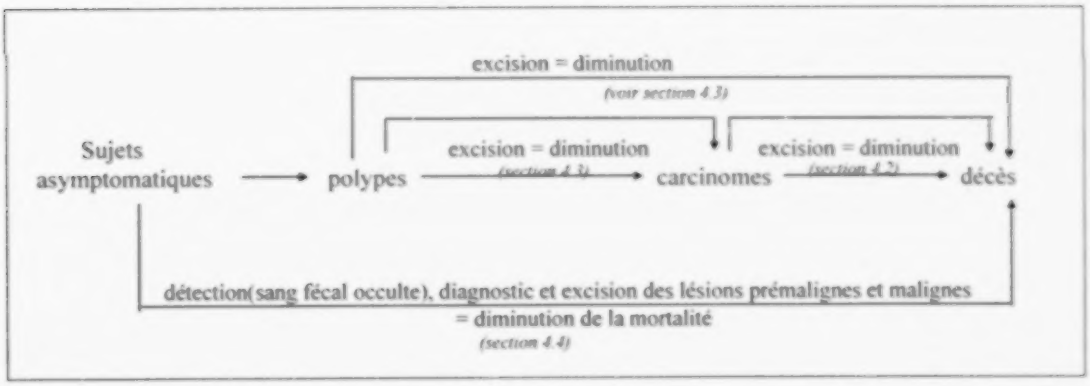
À l'aide des résultats probants cumulés à ce jour, on peut constituer une séquence d'interventions préventives menant à la diminution de la mortalité due au cancer colorectal en utilisant un schéma classique (Figure 4.1) [26]. Individuellement ou intégrées en séquence, les interventions de détection, de diagnostic et de traitement des polypes et des carcinomes entraînent une diminution de la mortalité par cancer colorectal.

Puisque les tests de saignement occulte dans les selles préviennent la mortalité par cancer colorectal, plusieurs auteurs proposent d'en promouvoir l'utilisation pour le dépistage de ce cancer [35, 36, 75, 89, 90]. D'autres auteurs incitent à la prudence [5, 93, 154, 165, 251] avant la mise en pratique à grande échelle des conclusions récentes. La performance incertaine des tests au gaïac (faible sensibilité, piètres spécificité et valeur prédictive) a plusieurs conséquences.

D'une part, un nombre considérable de résultats positifs entraîne des coûts élevés de coloscopies diagnostiques. D'autre part, dans les essais britanniques et danois, le nombre de cancers diagnostiqués après un test négatif a été supérieur au nombre de cancers dépistés grâce à un test positif. Ceci confère aux tests de dépistage des sensi- bilités inférieures à 50 %, celles de ces programmes ayant été respectivement de 54 et 51 %.

Ces caractéristiques connues ou anticipées expliquent les nombreux efforts déployés depuis plusieurs années pour trouver des tests de sang fécal occulte plus performants (se référer à l'annexe B, section B.2) et suscitent l'intérêt d'utiliser des procédures diagnostiques à des fins de dépistage

Figure 4.1 : Interventions de prévention de la mortalité due au cancer colorectal



Annexe B, section B.3: Lavement baryté; B.4: Techniques endoscopiques).

Les avantages et les limites de chacune des différentes procédures diagnostiques utilisées à des fins de dépistage n'ont pas encore été démontrés par des essais comparatifs randomisés. À la suite des propositions énoncées par Atkin, Cuzick et coll. [19] sur le potentiel préventif d'une « sigmoïdoscopie unique » à 55 ans, diverses études de faisabilité ont été réalisées en Europe [20, 32, 100, 245] ou sont prévues (selon une communication personnelle avec C. Senore, de l'Hôpital S. Giovanni, Turin, Italie, le 17 avril 1998). Ces études éprouvent divers tests chimiques ou immunologiques de sang fécal occulte ou diverses stratégies de dépistage par sigmoïdoscopie seule ou jumelée à un test de sang fécal occulte.

Il semble que la mise en oeuvre d'études de faisabilité ou d'essais pilotes fasse de plus en plus partie des réponses aux questions soulevées tant par les limites des données actuelles que par celles des modélisations couramment proposées. Les modélisations les plus citées sur l'efficacité ou le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage sont regroupées à la section suivante (section 5).

5. MODÉLISATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

5.1 Paramètres généraux

La démonstration par des essais comparatifs randomisés est désormais convaincante: le dépistage du cancer colorectal par la recherche de saignement occulte dans les selles, suivie dans les cas positifs des procédures diagnostiques et thérapeutiques appropriées, diminue la mortalité due à ce cancer [117, 156, 181]. Cette démonstration confère un intérêt accru aux modélisations de différentes stratégies de dépistage, surtout celles dont les paramètres sont fondés sur des résultats d'études et non simplement sur des estimations parfois difficiles à vérifier.

Plusieurs stratégies de dépistage ont été modélisées. Les unes, monophasiques, s'articulent sur un test de dépistage unique comme le sang fécal occulte ou un type d'endoscopie (sigmoïdoscopie, coloscopie). Les autres, multiphasiques, s'appuient sur des tests jumelés, comme le sang fécal occulte et une endoscopie de dépistage. Selon leurs caractéristiques, certaines techniques peuvent servir tout autant au dépistage qu'aux procédures diagnostiques et thérapeutiques, comme la coloscopie ou la sigmoïdoscopie.

Le choix des paramètres de performance analytique ou clinique des tests et des procédures retenus dans les différents modèles repose sur des compilations critiques effectuées par les auteurs des modèles, notamment celles de Wagner, Herdman et coll. [291]; Wagner, Tunis et coll. [292, 293] et celles de Shimbo, Glick et coll. [249]. Les valeurs retenues varient non seulement selon les auteurs, mais aussi d'une année à l'autre pour les mêmes auteurs, selon de nouvelles hypothèses ou de nouvelles données.

Notons qu'un bon nombre des modèles les plus souvent cités utilisent les résultats de Mandel et coll. [181], c'est-à-dire ceux de tests réhydratés de sang fécal occulte effectués tous les ans et menant à une diminution de la mortalité par cancer colorectal d'environ 33 %. Des modèles de coût-efficacité basés sur un dépistage bisannuel avec des diminutions projetées de mortalité d'environ 15 ou 18 % [117, 156,] font encore figure d'exception en mars 1999. La publication récente de Mandel, Church et coll. [182] en 1999 stimulera l'intérêt d'actualiser plusieurs modélisations.

Les variations dans le choix des paramètres de modélisation affectent notamment l'histoire naturelle de la maladie (par exemple, le taux de transformation des polypes adénomateux en carcinomes), les taux de complications des différents tests ou procédures et les coûts. Ces derniers se limitent à ceux des opérations de dépistage ou comprennent ceux des traitements et des complications.

Dans l'ensemble, les compilations ne sont pas assez exhaustives pour tenir compte de tous les coûts encourus par les systèmes de santé concernés. On trouve ainsi des modèles qui comprennent les coûts des tests de dépistage et de diagnostic, sans les coûts de surveillance [76, 295]; d'autres qui comprennent les coûts du dépistage, du diagnostic, du traitement et de la surveillance [233, 293]. Parmi ces derniers, certains auteurs distinguent entre les coûts des traitements à visée curative et les coûts des soins palliatifs. Cette disparité des coûts entre les différents modèles rend difficile leur comparaison.

Parmi les avantages attendus des programmes de dépistage, on retient notamment la mesure des changements de l'un ou plusieurs des éléments suivants: une baisse de l'incidence de la maladie ciblée, un déplacement des stades de la maladie vers les plus précoces, une augmentation du temps de survie, une baisse de la mortalité et,

pour certains, une amélioration de la qualité de vie.

La nature et l'ampleur des variations entre les paramètres semblent toutefois circonscrites à l'intérieur de limites compatibles, de sorte que l'attention peut être portée sur la convergence des résultats obtenus par la modélisation de différentes stratégies plutôt que sur la disparité entre les prémisses de ces modèles.

Différentes modélisations et leurs paramètres sont présentés à l'annexe C.

5.2 Constats issus des modélisations

- Toutes les stratégies modélisées, qu'elles soient constituées d'un test unique de dépistage (monophasique) ou d'un jumelage de deux (ou de trois) tests (multiphasiques), mènent à une diminution de la mortalité due au cancer colorectal.

- La coloscopie pourrait se révéler l'une des stratégies de dépistage les plus efficaces. Ses coûts sont habituellement prohibitifs, bien que des analyses de sensibilité la rendent concurrentielle dans certaines conditions plausibles d'utilisation.

- Le lavement baryté en double contraste (LBDC) pourrait constituer une solution de rechange à la coloscopie de dépistage.

- La sigmoïdoscopie se révèle souvent moins performante que les deux précédentes, principalement parce qu'elle ne peut mettre en évidence qu'entre 50 et 60 % de l'ensemble des cancers colorectaux: son jumelage aux LBDC est souvent considéré.

- Le test du sang fécal se révèle souvent la stratégie la moins coûteuse et la moins efficace.

- Les coûts de l'ensemble des stratégies se situent en deçà des limites supérieures habituellement acceptées aux États-Unis pour d'autres technologies préventives, soit environ 40 000 $US par année de vie sauvée. Certaines stratégies entraînent des coûts inférieurs à moins de 20 000 $US par année de vie sauvée [311].

- Des simulations fondées sur les résultats de l'étude de Nottingham [117] comparent avantageusement les coûts par AVAQ (année de vie, ajustée pour la qualité) gagnée du dépistage du cancer colorectal à ceux du dépistage du cancer du sein [305].

- Une modélisation à partir des caractéristiques démographiques, épidémiologiques et cliniques du cancer colorectal dans cinq pays nordiques conclut en une diminution possible de 18 % de la mortalité une fois implanté un programme de dépistage basé sur les performances de tests réhydratés de sang fécal occulte. Sans qu'il en soit fait mention de façon explicite, on déduit que les auteurs ont retenu une participation de 50 % [131].

- Dans les autres modèles, le paramètre de la participation est absent, sauf exceptions [170, 295].

Rappelons que la participation des populations sollicitées se situait entre 60 et 70 % dans les essais comparatifs randomisés menés au Royaume-Uni et au Danemark [117, 156].

Cette question de la participation *(compliance)* des populations cibles et son impact sur l'efficacité d'un dépistage du cancer colorectal fait l'objet de la section suivante (section 6).

6. PARTICIPATION AU DÉPISTAGE

6.1 IMPORTANCE DE LA PARTICIPATION

La participation de la population cible figure sur la liste des conditions d'efficacité d'un dépistage. Les auteurs ne la situent pas tous au même rang dans cette liste. Hart, Wicks et Mayberry [120] la considèrent d'importance égale aux autres conditions de mise en oeuvre d'un dépistage, c'est-à-dire la priorité accordée à la maladie en termes de santé publique, l'histoire naturelle de cette maladie qui doit comprendre des stades de prémalignité ou des stades précoces décelables et guérissables, les tests utilisés qui doivent faire preuve de sensibilité, d'innocuité et de spécificité, et le rapport coût-efficacité du dépistage qui doit être acceptable. Ces auteurs ont réservé à la participation une place plus importante que celle qu'accorde la formulation classique de Morrison [192] reprise par Weinberg et Strom [301] et présentée en introduction à l'annexe sur la performance des tests (annexe B, section B.1).

L'importance de la participation dans l'appréciation de l'efficacité globale d'un programme de dépistage est tributaire des objectifs de ce programme. S'il faut un minimum de personnes acceptant d'être testées pour atteindre un objectif défini de diminution de la morbidité ou de la mortalité due à la maladie ciblée, le taux de participation devient déterminant selon les tests utilisés. À titre de rappel, le modèle de Lieberman [170] (section C.7) prévoit une diminution de 25 % de la mortalité par cancer colorectal si la participation à la coloscopie est de 30 %, mais elle doit être de 55 % pour le test du sang fécal occulte.

D'un autre point de vue, on peut soutenir qu'en termes de coût par unité d'effets avantageux sur la santé, un programme de dépistage pourrait être jugé efficace peu importe la participation de la population invitée au dépistage [278]. Le principal argument de ces auteurs réside dans l'hypothèse que des efforts accrus pour augmenter la participation d'une population exigeraient par le fait même la monopolisation de ressources additionnelles. Cette option se traduirait par une augmentation des coûts qui ne serait pas justifiée puisque les efforts déployés n'entraîneraient pas une augmentation proportionnelle de cette participation, selon ces auteurs.

Cette dernière position apporte un élément additionnel à la nécessité d'optimiser la participation à tout programme de dépistage pour minimiser les coûts d'opération des ressources consacrées au recrutement de la population cible.

6.2 DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Vernon [288] a publié en 1997 un relevé fort complet et rédigé selon des critères rigoureux [300] sur la participation reliée au dépistage du cancer colorectal par le test du sang fécal occulte et la sigmoïdoscopie.

Au plan des définitions, l'auteure constate que les termes adhésion (en anglais: *adherence*) et *compliance* (observance) sont utilisés indifféremment dans l'ensemble des écrits. Elle apporte une nuance entre ces termes et utilise adhésion au sens large pour signifier qu'une personne a subi un test ou une procédure de dépistage. Elle utilise *compliance* pour indiquer l'ensemble de tous les tests ou examens offerts en séquence qui ont été subis, indépendamment du fait qu'un test, examen ou procédure ait été subi antérieurement.

D'autres auteurs [202, 269] ont apporté des distinctions entre les termes participation et *compliance*. À leurs yeux, il importe de distinguer entre les mesures des intentions des personnes sollicitées et les mesures de leur comportement réel. Ces distinctions pourront servir à dissocier

les motivations à participer aux premiers tests d'un programme de celles qui incitent à persévérer par la suite.

En pratique, il semble qu'une synonymie entre participation, adhésion et *compliance* (observance) ne crée pas obligatoirement une confusion lorsque les termes sont entendus au sens large. Il conviendra toutefois de distinguer entre la participation aux premiers tests d'un programme de dépistage et l'observance des tests subséquents, le cas échéant. Pour les fins du présent document, ces termes seront utilisés au sens large, à moins d'une mention particulière.

6.3 PARTICIPATION: DIFFÉRENTES MODALITÉS

Parmi les études portant sur la participation au test du sang fécal occulte, ce sont celles effectuées sur des patients (et non sur des personnes asymptomatiques dans la population générale) qui ont évalué le plus grand nombre de paramètres: stratégies visant à accroître la participation, effet des régimes alimentaires restrictifs, type de tests et nombre de prélèvements consécutifs.

Les études s'adressant à diverses populations asymptomatiques sont pour la plupart descriptives. Plusieurs études enrôlaient des candidats de caractéristiques variées: employés, parenté, incluant ou excluant des jumeaux avec ou sans cancer du sein ou du gros intestin; sujets à risque élevé ou des volontaires membres de diverses organisations.

Les taux de participation compilés à partir de programmes de dépistage offrant à différents intervalles des tests de sang fécal occulte s'échelonnent entre 23 et 60 %. Ces résultats sont ventilés selon trois définitions de dépistage répétitif (« *rescreening* »): 1) couverture (« *coverage* ») signifie qu'au moins un test ou examen d'un programme aura été effectué, indépendamment des tests antérieurs à ce programme effectués chez les mêmes personnes; 2) participation fait référence aux tests ou examens d'un programme qui auront été effectués, indépendamment des tests antérieurs effectués chez les mêmes personnes; 3) répétition (« *repeat* ») fait référence aux tests ou examens d'un programme qui auront été effectués, lorsqu'ils sont offerts uniquement aux personnes qui ont complété les tests ou examens précédents prévus au programme.

La répétition est supérieure à 75 % dans toutes les études sauf deux, révélant que les personnes qui acceptent le test du sang fécal occulte sont prêtes à effectuer les tests subséquents.

La longueur de l'intervalle influe sur le pourcentage de répétition, les intervalles bisannuels étant mieux accueillis que les intervalles annuels: à titre d'exemple, Mandel et coll. [181] ont observé une participation de 60 % pour l'intervalle bisannuel et de 40 % pour l'intervalle annuel.

Les données des études de Hardcastle et coll. [117] et celles de Kronborg et coll. [156] publiées en 1996 n'apparaissent pas dans la compilation de Vernon [288]. La participation à l'étude de Kronborg et coll. [117], a été de 67,3 % pour les premiers dépistages et de 93,5 % pour les dépistages subséquents. Dans l'étude de Hardcastle et coll. [117], 60 % des membres du groupe soumis au dépistage ont subi au moins un test, 38 % d'entre eux ont complété tous les tests et 21 % ont complété plus d'un test, mais pas tous les tests. Par ailleurs, les efforts pour recruter à nouveau les personnes qui ont refusé une première fois demeurent vains puisque seulement 6 % d'entre elles se sont laissées convaincre à la seconde tentative.

Pour l'ensemble des études relevées par Vernon [288], la « couverture » comprend entre 39 et 90 % des participants et la « participation », entre 23 et 60 % de ceux-ci. La « répétition » garde quant à elle entre 56 et 94 % des effectifs recrutés au départ.

Les résultats d'études menées en France sur la participation et la fidélité au dépistage du cancer colorectal posent des jalons. En effet, Herbert, Launoy et Gignoux [125] observent que l'intention de participer à un dépistage n'est pas garante de cette participation chez plus de 50 % des sujets sollicités. Les déterminants des intentions de participer suscitent l'intérêt des chercheurs américains pour augmenter la participation aux programmes de dépistage en milieu de travail [199].

En revanche, des modes appropriés de sollicitation modulent grandement la participation au dépistage: des taux de 85,2 à 94,0 % sont atteints lorsque les médecins de famille font partie du processus de recrutement. Ces taux chutent entre 26,0 et 33,7 % lorsque la sollicitation n'est faite que par la poste [269].

L'information de la population cible sur les caractéristiques de la maladie à dépister commence à être de plus en plus reconnue comme un préalable essentiel au lancement d'une campagne de dépistage (par exemple Agrez et coll. [2]). Cette information doit toutefois être véhiculée de façon suffisamment accessible aux destinataires pour les motiver à participer au dépistage [118].

Il résulte de ces travaux sur la participation que les caractéristiques comportementales (par exemple Welter, Aven et coll. [302]) des populations visées par un programme de dépistage du cancer colorectal devraient être définies pour ces populations avant de présumer de l'applicabilité d'un programme, voire même d'une modélisation de différentes stratégies de dépistage.

7. LE CANCER COLORECTAL AU QUÉBEC

Quelques traits généraux du cancer colorectal au Québec ont déjà été présentés à la section 2.1: il se situe au troisième rang de l'incidence des cancers chez les hommes et les femmes; il occupe avec le cancer de la prostate le deuxième rang de la mortalité par cancer chez les hommes après le cancer du poumon et le troisième rang chez les femmes après le cancer du poumon et du sein [137]. La présente section regroupe des données additionnelles servant à mieux documenter l'importance du cancer colorectal au Québec et visant à identifier certaines caractéristiques qui pourraient moduler les paramètres de différents scénarios de dépistage.

S'il existe pour le cancer colorectal des données d'origine québécoise ou canadienne depuis plusieurs décennies, il peut être utile de rappeler que les taux canadiens (ainsi que les ventilations pour les provinces et les territoires) antérieurs à 1993 sont basés sur des dénominateurs qui ont été modifiés après 1994, ce qui entraîne des « sauts » atteignant 30 % pour certains taux de mortalité. Pour contourner certaines des difficultés de conciliation de données divergentes dans le temps et minimiser les écarts entre, par exemple, des données réelles de 1993 et des estimations pour 1997 ou 1998, l'année 1995 a été retenue comme charnière aux fins du présent document.

On retrouvera dans les tableaux et figures qui suivent la répartition de la population québécoise par groupe d'âge pour les hommes et les femmes (section 7.1), la mortalité générale (section 7.2) et la mortalité due au cancer colorectal en 1995 (section 7.3). Notons qu'au lieu de présenter les taux comparatifs (c'est-à-dire standardisés quant à la population mondiale) selon la façon habituelle des ouvrages de référence (ex. Statistiques canadiennes sur le cancer), les tableaux et figures suivants rapportent pour la plupart le nombre des nouveaux cas déclarés ou estimés de cancer colorectal, le nombre de décès réels ou estimés par groupe d'âge, pour les hommes et les femmes, ou les taux bruts par 100 000 individus.

Ces compilations serviront à illustrer l'âge de la mortalité par cancer colorectal (section 7.3) en regard des années potentielles de vie perdues (section 7.4) pour dégager quelques éléments de stratification de cette population (section 7.5). Par la suite, elles serviront à comparer différentes estimations des coûts d'hospitalisation et de traitement d'une part (section 7.6) et de dépistage d'autre part (section 7.7). La section 7.8 résume ces données et identifie certains points à préciser avant l'élaboration de stratégies de dépistage.

7.1 Population québécoise

On estimait en 1995 la population québécoise à 7 337 582 personnes dont 3 619 892 hommes (49 %) et 3 719 685 femmes (51 %) [41]. La figure 7.1 illustre la structure de la population en 1995.

Cette structure de la population québécoise permet de dénombrer en 1995 des effectifs de 888 478 hommes et de 1 077 502 femmes de 50 ans et plus, pour un total de 1 965 980.

7.2 Mortalité générale

La structure par sexe et par âge de la population décédée au Québec en 1995, quelle que soit la cause du décès (figure 7.2), mène à quelques constats.

« Jusqu'aux âges très avancés, on dénombre beaucoup plus de décès chez les hommes que chez les femmes. Avant 65 ans, par exemple, il y a près de deux fois plus de décès masculins que féminins. Au premier coup d'oeil, on voit bien que c'est entre 70 et 80 ans qu'il y a le plus de

Figure 7.1 : Structure par sexe et âge de la population du Québec en 1995

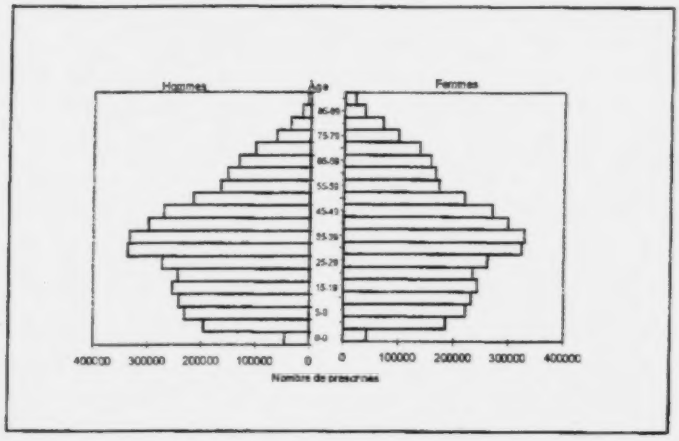
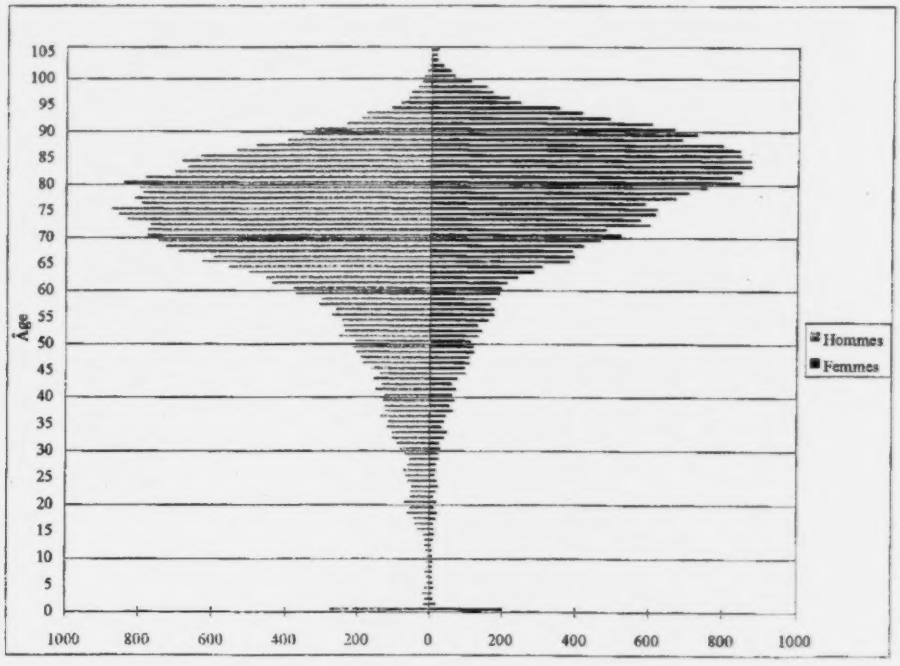
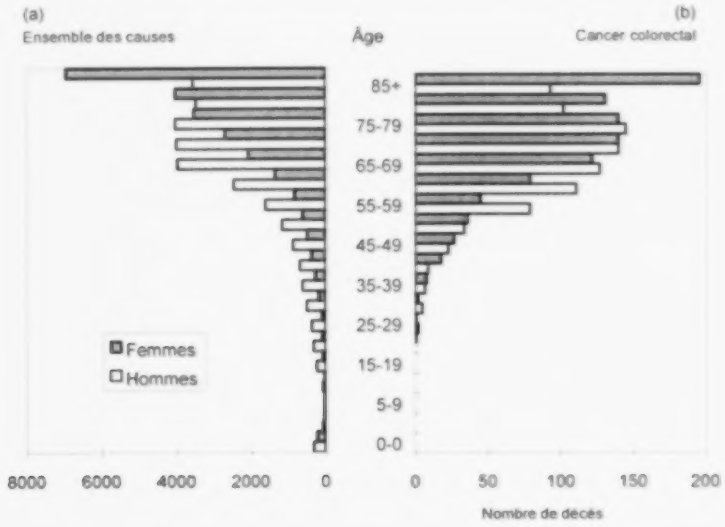


Figure 7.2 : Structure par sexe et âge de la population décédée en 1995, Québec



Source : Bureau de la statistique du Québec, 1995 [41]

Figure 7.3 : Structure par sexe et âge du nombre de décès pour l'ensemble des causes et du nombre de décès dus au cancer colorectal en 1993 au Québec



décès chez les hommes, alors que c'est entre 80 et 90 ans chez les femmes. Notons que l'effectif de la population par âge est évidemment un facteur du nombre de décès et que le calcul de taux et de quotients de mortalité permet de mesurer plus adéquatement les conditions de mortalité, mais la structure brute du nombre de personnes décédées est quand même saisissante. » [71].

7.3 Mortalité par cancer colorectal

On peut comparer le profil des décès par groupe d'âge pour l'ensemble des causes à celui des décès par cancer colorectal. La figure 7.3 met en lumière une grande ressemblance entre ces profils [29, 191].

La compilation des données ayant servi à construire ces figures révèle que le nombre de décès pour l'ensemble des causes chez les femmes de 70 ans ou plus représente 72 % des décès et que ce pourcentage demeure élevé (64 %) pour les décès par cancer colorectal. Chez les hommes de 70 ans ou plus, le pourcentage des décès est de 53 % pour l'ensemble des causes et de 55 % pour les décès par cancer colorectal.

Il en résulte que le pourcentage des décès par cancer colorectal après 70 ans se rapproche de celui de la mortalité générale après cet âge pour les deux sexes. En définitive, la majorité des victimes du cancer colorectal décèdent après 70 ans.

7.4 Années potentielles de vie perdues

Calculées selon la méthode proposée par Chevalier, Choinière et coll. [53], les années potentielles de vie perdues (APVP) par cancer colorectal en 1995 au Québec ont été obtenues à l'aide d'approximations effectuées d'après des tables d'espérance de vie de 1997 [261]. Ce sont les seules tables complètes qui soient immédiate-

Tableau 7.4 : Années potentielles de vie perdues par cancer colorectal en 1993[a] au Québec

Groupes d'âge	Nombre de décès						Âge Médian	Espérance de vie		APVP	
	Hommes			Femmes				Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
	Côlon 1HC[b]	Rectum 1HR	Total 1HCR	Côlon 1FC	Rectum 1FR	Total 1FCR	2	3H	3F	3H-2)x1HCR	(3F-2)x1FCR
20-24	0	0	0	1	0	1	22,5	74,9[c]	81,2[c]	0,0	58,7
25-29	1	1	2	1	0	1	27,5	75,3	81,3	95,6	53,8
30-34	4	1	5	1	1	2	32,5	75,5	81,4	215,0	97,8
35-39	7	0	7	5	3	8	37,5	75,8	81,6	268,1	352,8
40-44	5	4	9	15	3	18	42,5	76,2	81,8	303,3	707,4
45-49	12	11	23	19	8	27	47,5	76,6	82,1	669,3	934,2
50-54	16	18	34	31	5	36	52,5	77,3	82,6	843,2	1083,6
55-59	54	25	79	35	10	45	57,5	78,2	83,2	1635,3	1156,5
60-64	82	29	111	64	15	79	62,5	79,5	84,0	1887,0	1698,5
65-69	87	40	127	102	20	122	67,5	81,1	85,1	1727,2	2147,2
70-74	104	36	140	115	25	140	72,5	83,2	86,4	1498,0	1946,0
75-79	98	47	145	109	31	140	77,5	85,7	88,1	1189,0	1484,0
80-84	68	34	102	102	29	131	82,5	88,7	90,4	632,4	1034,9
85-89[d]	32	15	47	80	18	98	87,5	92	93,1	211,5	548,8
90-94[d]	21	10	31	53	12	65	92,5	95,8	96,4	102,3	253,5
95-99[d]	10	5	15	27	6	33	97,5	99,3	99,5	27,0	66,0
										11304,2	13623,7
										Total APVP	24927,9

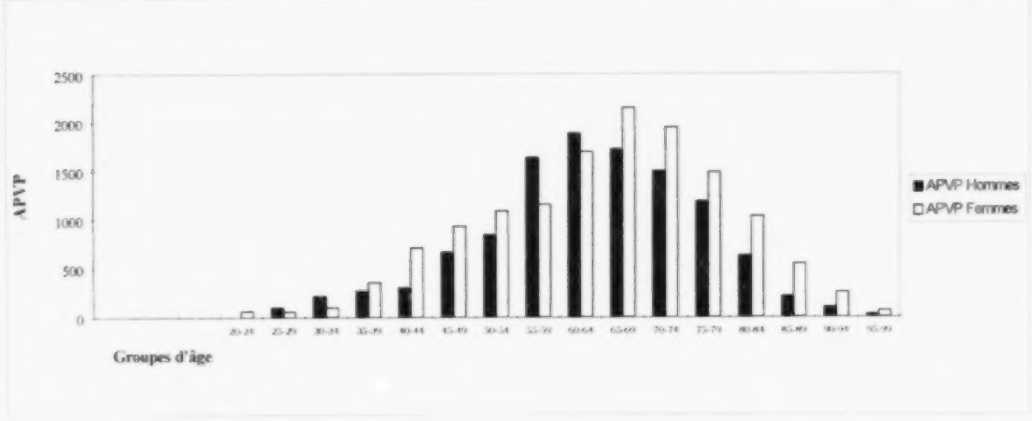
[a] Le nombre de décès et de nouveaux cas par groupe d'âge présenté dans les tableaux suivants reproduisent les données de 1993 [29]. Les données pour 1994 à 1997 seront publiées à l'automne 1999 (Beaupré M, MSSS. Communication personnelle, 1999).

[b] 1HC, 1FR, 2 etc. identifient les colonnes utilisées pour le calcul des APVP dans les deux dernières colonnes de droite pour chaque groupe d'âge et pour chaque sexe.

[c] On devrait retrouver, selon la façon habituelle de procéder, le nombre d'années de vie attendues d'après l'âge médian et non l'âge moyen au décès. Le calcul livre toutefois en bout de ligne les APVP.

[d] La distribution dans ces trois groupes d'âge est une approximation pour fin d'illustration. Les données originales sont combinées pour les âges de 85 ans et plus [29].

Figure 7.5 : Années potentielles de vie perdues (APVP) par cancer colorectal en 1993 au Québec



ment accessibles pour l'ensemble de la population canadienne et qui soient ventilées par groupe d'âge de la naissance jusqu'à 100 ans. D'autres sources plus récentes sont disponibles pour des clientèles particulières, ce qui pourrait conférer des longévités différentes selon les clientèles (e.g., Régime d'assurance-maladie du Québec, Régie des rentes du Québec, etc.). Depuis 1987, l'espérance de vie s'est accrue légèrement pour chaque groupe d'âge, un peu plus pour les âges plus avancés, de sorte que les estimations seraient légèrement plus élevées si des tables plus récentes étaient utilisées.

Les APVP les plus nombreuses dues au cancer colorectal se situent chez les hommes entre 60 et 79 ans et chez les femmes entre 65 et 84 ans. Les limites de 69, 74 ou de 79 ans habituellement utilisées dans le calcul des APVP auraient tronqué les données dans le cas du cancer colorectal, surtout chez les femmes.

7.5 Nouveaux cas

Le tableau 7.6 et sa figure correspondante (figure 7.7) montrent que l'apparition des nouveaux cas est croissante dès la quarantaine. Les sommets sont atteints entre 65 et 79 ans et se maintiennent assez élevés dans le groupe de 80-84 ans, notamment pour les cancers du côlon chez la femme.

7.6 Éléments de stratification de la population québécoise

Le dépistage du cancer colorectal est le plus souvent recommandé à partir de 50 ans chez les hommes et femmes asymptomatiques à risque moyen [311]. L'âge tardif auquel surviennent mortalité et années potentielles de vie perdues par cancer colorectal suscite des questions sur les groupes d'âge pour lesquels le dépistage serait le plus efficace.

Kronborg, Fenger et coll. [156] ont démontré par un essai comparatif randomisé (section 4) l'efficacité du dépistage du cancer colorectal dans une population âgée de 45 à 74 ans. Cette équipe a ensuite modélisé 15 groupes d'âge-cible mutuellement exclusifs et soumis à des dépistages dont les intervalles étaient de 1, 1,5, 2 et 3 ans, pour un total de 60 simulations [114]. Leurs résultats offrent plus d'une option: intervalles de dépistage annuels ou bisannuels et différents groupes d'âge, de 65-74 ans à 50-74 ans (se référer à l'annexe C.5).

Pour d'autres auteurs, la modélisation se poursuit jusqu'à 85 ans [311]. Au fur et à mesure que les modélisations sont appliquées à des âges plus avancés, l'intérêt pour les effets d'un dépistage sur les années de vie gagnées en bonne santé commence à se manifester. Hristova et Hakama [131] ont abordé cette question pour les pays nordiques (se référer à l'annexe C.5). Ils concluent que les effets du dépistage sur les années de vie gagnées chez les femmes s'amenuisent lorsque la qualité de vie calculée pour un indicateur (absence de sénilité) est prise en compte.

Les groupes d'âge, autant que les paramètres choisis pour le calcul des effets sur la population québécoise et sur les coûts pour le système de santé, auront un rôle déterminant sur les résultats attendus. Ces choix exigeront toutefois que les modèles retenus soient suffisamment puissants pour intégrer de nouvelles dimensions, souvent absentes jusqu'à ce jour dans les modélisations courantes.

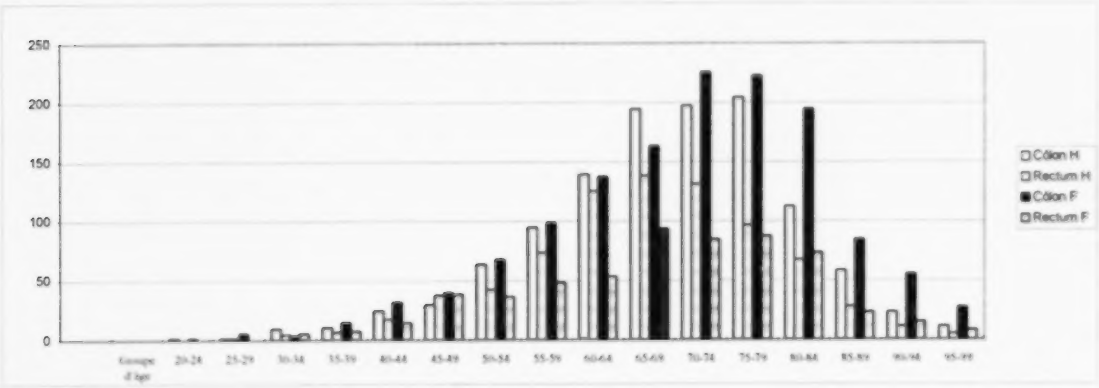
Outre l'âge, d'autres éléments de stratification de la population québécoise pourraient influer sur le choix des groupes cibles :

- D'après les données d'un hôpital montréalais, le risque relatif de cancer colorectal est plus élevé chez les hommes parmi les proches parents de femmes souffrant à la fois d'un can-

Tableau 7.6 : Nouveaux cas de cancer colorectal déclarés en 1993 au Québec, selon le siège, le sexe et le groupe d'âge

Code CIM-9	153		154			
Siège	côlon		jonction recto-s., rectum et anus			
Sexe	H	F	H	F		
Groupes d'âge						
20-24	1	1	0	0		
25-29	1	5	1	0		
30-34	9	3	4	5		
35-39	10	14	6	7		
40-44	24	31	17	14		
45-49	29	39	37	38		
50-54	63	67	42	36		
55-59	94	98	73	48		
60-64	139	137	125	53		
65-69	194	163	138	93		
70-74	197	225	131	84		
75-79	204	222	96	87		
80-84	112	194	67	73		
85-89	58	84	28	23		
90-94	23	55	11	15		
95-99	11	27	5	8		
Total	*1169*	*1365*	*781*	*584*	***Total***	***3899***

Figure 7.7 : Nouveaux cas de cancer colorectal déclarés en 1993 au Québec, selon le siège, le sexe et le groupe d'âge [29]



cer du sein et du côlon [92]. Par ailleurs, dans une étude cas-témoins, 29 % des sujets atteints de cancer du côlon rapportaient une agrégation fa-miliale (2 ou plus) comparativement à 4 % des témoins [102]. Ceci pourrait mener à un ciblage plus sélectif ou intensifier la prise en charge de ces personnes.

- À Montréal également, l'incidence du cancer colorectal chez les hommes d'origine italienne serait plus élevée que chez les Montréalais d'autres origines [270].

- L'incidence et la mortalité dues au cancer colorectal seraient plus élevées parmi les tra-

vailleurs du textile [107] Des associations pourraient en outre être établies entre la survenue de cancers et l'exposition en milieu de travail : le xylène semble associé au cancer du côlon et le toluène, le xylène ou le styrène seraient associés à celui du rectum [99].

- La distribution spatiale et les considérations géopathologiques semblent par ailleurs révéler une répartition équivalente du cancer colorectal dans l'ensemble du territoire québécois, contrairement à d'autres cancers tels celui du poumon et celui du sein [97, 276]. Des données plus récentes annoncées par Thouez [275] pourraient toutefois entraîner une révision de ces conclusions.

Les caractéristiques identifiées dans ces études ne sont pas exclusives à la population québécoise. Leur mention pourrait éventuellement faciliter le ciblage de personnes asymptomatiques présentant des risques plus élevés.

7.7 Estimation des coûts annuels de diagnostic et de traitement du cancer colorectal

Le calcul des coûts du cancer colorectal vise plus d'un objectif dans le contexte d'un dépistage. Il serait intéressant de mesurer les diverses composantes des coûts du cancer colorectal pour la société. À défaut de connaître l'ensemble des coûts du cancer colorectal pour la société québécoise, les coûts pour le système de santé et plus particulièrement les coûts liés aux hospitalisations peuvent servir de principal point de référence. Ces derniers permettent d'estimer d'une part le fardeau économique de la maladie et d'autre part, l'épargne potentiellement réalisable grâce aux cancers évités.

En outre, si les coûts hospitaliers des stades précoces sont moindres que ceux des stades tardifs, l'intérêt pour le dépistage des stades précoces s'en trouve accru puisque ce dépistage pourrait engendrer des économies en plus d'augmenter la survie. Les coûts des tests de dépistage pourraient cependant dépasser les coûts qu'engendre la maladie en l'absence de dépistage. Et si la diminution de la mortalité est peu élevée, les coûts du dépistage pourraient être jugés prohibitifs. À l'opposé, c'est-à-dire de faibles coûts de dépistage et une diminution forte ou modérée de la mortalité, le dépistage devient une option à considérer.

7.7.1 Quelques balises

Les études étoffées sur le coût du cancer colorectal sont plutôt rares, malgré les nombreuses mentions qui en sont faites dans les publications, particulièrement celles qui ont trait au dépistage. Deux études américaines récentes constitueront toutefois des balises. Quelques données de l'Alberta et de la Nouvelle-Écosse compléteront une esquisse canadienne, qui sera suivie des compilations effectuées au Québec.

La première étude américaine réalisée par Fireman et coll. [88] a porté sur les coûts médicaux directs, imputables à sept types de cancers dont ceux du côlon et du rectum. Les données ont été compilées entre juillet 1987 et juin 1991 au Kaiser Permanente de la Caroline du Nord. À partir des registres de cet organisme, 21 977 patients ont été identifiés et les dossiers médicaux de 886 d'entre eux ont été retenus pour constituer un échantillon représentatif de la population à l'étude, selon l'âge, le sexe, la race, la localisation et le stade des cancers. Les durées de séjour, les visites en externe et les coûts générés ont été dissociés en coûts de la période prédiagnostique (30 jours avant le diagnostic), en coûts initiaux (durant les 6 mois suivants le diagnostic), en coûts subséquents (période entre les coûts initiaux et les coûts terminaux). Les coûts terminaux sont calculés à partir de 6 mois avant le décès par cancer. Tous les coûts ont été calculés

en tenant compte du stade au moment du diagnostic et, selon la première échéance, jusqu'au décès ou sur une période de quinze ans. Les coûts «attribuables» aux cancers ont été obtenus après soustraction des coûts imputables à des témoins d'âge et de sexe identiques. La valeur monétaire est celle du dollar US de 1992. Des taux d'actualisation ont été appliqués (3 %, pour l'ensemble, 4 et 5 % lors d'analyses de sensibilité).

Pour les cancers du côlon et du rectum, les coûts initiaux des stades locaux sont moins élevés que ceux des stades régionaux ou disséminés. Les coûts initiaux sont plus élevés que les coûts terminaux. Les coûts actualisés à long terme demeurent moindres pour les stades locaux et ceux du cancer du côlon sont inférieurs à ceux du cancer du rectum: ces effets reliés aux stades se chiffrent à environ 11 300 $US par cas de cancer du côlon et à 21 900 $US pour le rectum. Globalement, les coûts par personne-année pour les cas prévalents, quel que soit le stade, se chiffrent à 10 443 $US pour le cancer du côlon et à 12 093 $US pour celui du rectum.

La seconde étude américaine [196] s'appuie sur les données de 1 768 patients assurés par la Metropolitan Life ayant eu un diagnostic de cancer du côlon ou du rectum en 1995. Les facturations des hôpitaux et des médecins se sont chiffrées en moyenne à 17 800 $US par cas de cancer colorectal dans les États où les entrées comprenaient 25 cas ou plus, le minimum étant de 12 150 $US en Ohio et le maximum de 22 980 $US en Californie. Ces États représentaient 87 % des 1768 patients étudiés. L'effet des stades sur les coûts n'a pas été examiné dans cette étude.

Les estimations des coûts de traitement selon les stades des lésions sont certes plus révélatrices en regard des objectifs d'un dépistage. Les conclusions varient toutefois selon les auteurs. À titre d'exemples additionnels aux résultats de Fireman et coll. [88], les coûts de traitement des stades précoces et ceux des stades tardifs ne seraient pas différents au Royaume-Uni. Et l'introduction d'un dépistage de masse du cancer colorectal ne générerait pas d'économies substantielles dans le coût de traitement [306]. Aux États-Unis, les auteurs des modèles coût-efficacité les plus cités imputent aux stades tardifs un coût d'environ 30 à 50 % supérieur à celui des stades précoces ([290, 292] : se référer à l'annexe C, section C.11). Dans l'ensemble, peu d'études portent sur les coûts du diagnostic et du traitement du cancer colorectal.

Au Canada, les résultats d'une étude constituent des repères [205]. À partir de données administratives de la Nouvelle-Écosse, ces auteurs ont estimé les coûts hospitaliers reliés au cancer colorectal en 1990 et encourus sur trois ans dans une cohorte issue de la population de cette province. Les durées de séjour et les taux par jour ont servi à mesurer l'utilisation des ressources. Les coûts ont été notamment répartis selon la dissémination de la maladie au moment du diagnostic ainsi que selon la durée après le diagnostic et avant le décès durant les trois années de suivi.

Pour les 553 cas documentés dans la cohorte, les coûts ont été de 9,8 millions de dollars pour trois ans: environ 5 907 $ par cas par année. Les coûts ont été répartis par tranches de six mois. Ils sont jusqu'à quatre fois plus élevés dans les premiers six mois. Ils chutent par la suite, pour s'élever à nouveau durant les six derniers mois précédant un décès. Pour l'ensemble de la cohorte, les coûts des premiers six mois ont été semblables, indépendamment de la dissémination des lésions (locales, régionales ou distantes) et avoisinaient 12 000 $. Sur trois ans, les coûts des lésions régionales (environ 22 000 $) étaient cependant plus élevés que ceux des lésions locales ou distantes (environ 17 000 $). Dans l'ensemble, le nombre d'admissions par cas se situe entre deux et trois, atteignant quatre pour les patients dont l'âge est inférieur à 35 ans.

Malgré les limites de l'utilisation des coûts par jour, on peut esquisser une approximation du coût annuel moyen par nouveau cas de cancer colorectal à l'aide des données de la Nouvelle-Écosse. En ajoutant les coûts générés au cours de la première année par les 247 patients qui ont survécu 36 mois (environ 10 000 $ chacun) aux coûts générés au cours de la première année par les 74 cas qui sont décédés entre 18 et 36 mois après le diagnostic (environ 23 000 $ chacun), on obtient un coût hospitalier annuel moyen de 13 000 $ pour ces cas.

Par ailleurs, l'utilisation des ressources selon la gravité des lésions (patients avec et sans comorbidité, d'âge égal ou supérieur à 70 ans) lors de l'admission de 384 cas typiques de chirurgie, s'est traduite par un coût moyen de 7 476 $ pour ces cas (d'après les CMG: « *case mix group* », selon les définitions de l'Institut canadien d'information sur la santé).

Ces chiffres sont supérieurs à ceux de Jacobs, Hall et coll. [141] en Alberta pour des CMG similaires: les CMG 256 étaient à 4 278 $ et les 257, à 5 723 $ (CMG 256: opérations majeures aux intestins gros et grêle, entre 18 et 69 ans, avec comorbidité ou ≥ 70 ans, sans comorbidité; CMG 257: > 70 ans, avec comorbidité). Ces auteurs ont utilisé des coûts par jour de 523 $ en chirurgie et de 262 $ en médecine, ce qui rejoint le coût par jour combiné de 390 $ retenu par O'Brien et coll. [205]. Dans une publication ultérieure, Jacobs, Hall et coll. [140] ont chiffré les mêmes CMG un peu à la hausse: les CMG 256 à 8 240,42 $ (coût par cas), au coût par jour de 601,56 $ et les CMG 257 à 10 905,65 $, au coût par jour de 529,59 $.

Malgré leur variabilité, ces sources d'origine canadienne offrent des repères plus immédiatement transposables au contexte québécois que les autres données disponibles.

7.7.2 Compilations effectuées au Québec

Les coûts annuels totaux d'hospitalisation et ceux liés aux hospitalisations avec décès ont été publiés [64]. En 1994-1995, le coût total des hospitalisations reliées au cancer colorectal a été estimé à 45,9 millions $. Le coût des hospitalisations avec décès par cancer colorectal a été estimé à 10,2 millions $. À une année près, ce coût total appliqué aux 5 877 congés en 1995-1996 donnerait 7 800 $ en moyenne par congé.

Avec un taux de survie à 72 % la première année et un séjour moyen de 17,5 jours, on peut supposer que dans l'ensemble, un seul congé est accordé à un nouveau cas au cours de la première année. Le décès pourrait survenir au cours de la première hospitalisation pour 28 % de ces nouveaux cas. Ce pourcentage constituerait un maximum, puisque le décès peut survenir ailleurs qu'en milieu hospitalier. Il resterait ainsi:

5 877	congés totaux
- 4 100	congés aux nouveaux cas (moyenne de 1995 à 1997, INCC)
1 777	autres congés

Ces autres congés (30 % des congés totaux) pourraient être attribués à des cas de récidive.

D'autres compilations ont été effectuées pour calculer le coût moyen d'un cas de cancer colorectal. Les estimations disponibles à ce jour demeurent encore partielles et sujettes à vérification. Ces compilations comprennent soit des coûts par regroupement, soit des coûts de composantes: diagnostic, hospitalisation, tests de laboratoires, traitement à visée curative, soins palliatifs, etc.

Les principales interventions chirurgicales ont été identifiées d'après des données ontariennes([138] : se référer à l'annexe D.4). Les coûts ont été estimés à l'aide du système APR-DRG, version 12 (*All Patients Revised - Diagnosis Re-*

Tableau 7.8 : Données reliées aux DRG

DRG†	CAS	NIRRU❖	DMS▼	COÛT MOYEN
146,1*	481	1,7791	11,4	5 012
146,2	610	2,2700	14,4	6 394
146,3	231	3,3878	20,9	9 544
146,4	35	6,6571	34,7	18 753
148,1	2 109	1,7020	11,3	4 794
148,2	3 026	2,2304	14,9	6 283
148,3	1 655	3,6866	23,3	10 385
148,4	530	6,7713	35,1	19 075
157,1	3 932	0,5513	3,2	1 553
157,2	767	0,8663	5,9	2 440
157,3	88	1,5870	12,1	4 471
157,4	5	2,3400	11,8	6 592

† DRG: Diagnostics regroupés pour la gestion
❖ NIRRU: Niveau d'intensité relatif des ressources utilisées
▼ DMS: Durée moyenne de séjour
* Les sous-groupes 1 à 4 réfèrent à la gravité

CMD[a]	*Soins*	*DRG*	*Définition*
06	C	146	RÉSECTION RECTALE
06	C	148	OP. MAJEURES INTESTINS GROS ET GRÊLE
06	C	157	OP. ANALE, PERIANALE ET STOMIE

[a]CMD : Catégorie majeure de diagnostic

D'après Labbé [160]

lated Groups: applicables à tous les patients, révisés - diagnostics regroupés pour la gestion). Implantée au Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec depuis peu, cette version a permis de compiler des données préliminaires en avril 1998. Après conversion des codes CCP (se référer aux données ontariennes, Annexe D.4) en CIM9-CM puis en APR-DRG, il appert que les interventions se limitent aux DRG 146 (résection rectale), représentant 30 % des interventions colorectales en Ontario en 1994-95; DRG 148 (opérations majeures aux intestins gros et grêle), représentant 67 %; et DRG 157 (opération anale, périanale et stomie) cette dernière représentant environ 3 % des interventions. Le tableau 7.8 résume les données obtenues.

Le coût moyen annuel par cas, pondéré pour la gravité, se chiffre à 6 759 $ pour les DRG 146 et à 7 700 $ pour les DRG 148. En tenant compte de leur nombre relatif dans les cas de cancer colorectal, on obtient pour ces DRG un coût moyen annuel de 7 403 $. Cette valeur représente un coût moyen par épisode de soins hospitaliers et non par cas de cancer, compte tenu qu'un individu atteint pourrait avoir plus d'un épisode d'hospitalisation par année. Avec cette réserve, les résultats de ces calculs préliminaires rejoi-

gnent les ordres de grandeur des données d'autres provinces canadiennes.

En parallèle des informations extraites du système APR-DRG, des estimations des coûts hospitaliers et des honoraires médicaux ont été tentées à partir d'informations obtenues de deux centres hospitaliers universitaires montréalais sur la nature des interventions et leurs coûts (suite à des communications personnelles avec Richard Clermont, gastro-entérologue, Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM - campus Hôtel-Dieu), et Ginette Martin, chirurgienne-oncologue, CHUM (Campus Notre-Dame), au cours de 1997).

L'objectif était d'estimer les coûts hospitaliers annuels du cancer colorectal. La démarche a été la suivante. Une estimation du coût des tests et des procédures diagnostiques ou thérapeutiques a été faite à partir du nombre incident des cancers du côlon et du rectum. Ces distinctions ont notamment pour fondement les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie qui varient selon le siège et le stade des lésions. Les traitements ont été décrits plus en détail dans l'annexe A, section A.8, dont on rappelle les grandes lignes : selon les stades des lésions (III dans le côlon, II et III dans le rectum), on aura recours à des chimiothérapies adjuvantes; la radiothérapie s'ajoute pour les stades II et III des cancers du rectum; le traitement des stades IV est majoritairement palliatif: chimiothérapie pour les cas de cancers du côlon; chimiothérapie et radiothérapie pour les cancers du rectum.

À défaut de connaître la répartition des hospitalisations reliées aux nouveaux cas, aux récidives ou aux décès par cancer colorectal, une séquence d'événements a été constituée pour les nouveaux cas (annexe D). L'estimation de ces coûts comprend des honoraires professionnels et une partie des coûts hospitaliers spécifiques au cancer colorectal. La compilation est incomplète (p. ex. ventilation des soins spécifiques aux patients en phase terminale); la somme de ces coûts ne peut être retenue pour l'instant. Cette compilation pourrait toutefois servir de canevas pour isoler certains coûts dans un contexte de dépistage (ex. tests exploratoires, tests diagnostiques et procédures thérapeutiques).

Par ailleurs, en 1995-96, le nombre de congés reliés à un diagnostic principal de cancer colorectal (CIM-9: 153 et 154) dans les établissements de soins de courte durée a été de 5 877 pour des séjours totaux de 102 895 jours, soit un séjour moyen de 17,5 jours.

En utilisant 500 $ / jour, un coût par jour se rapprochant de ceux d'un bon nombre de centres hospitaliers, on obtiendrait un coût annuel de 51,4 millions de $, soit 8 754 $ par congé. Avec 605 $ / jour, le coût par jour d'un campus du Centre hospitalier de l'université de Montréal en 1997, on obtiendrait 62,3 millions $, soit 10 592 $ par congé. Les coûts par congé pourraient se chiffrer entre 8 800 $ et 10 600 $, soit à environ 9 700 $.

Les compilations présentées dans la présente section ne sont pas tout à fait équivalentes. Elles confèrent toutefois un ordre de grandeur aux coûts annuels moyens d'hospitalisation pour le cancer colorectal.

Selon les APR-DRG pondérés pour la gravité, mais dont le diagnostic principal n'est pas exclusivement le cancer colorectal, le coût annuel moyen par cas serait d'environ 7 400 $. En utilisant un coût par jour appliqué au nombre moyen de jours d'hospitalisation pour les cas dont le diagnostic principal est le cancer colorectal, on obtiendrait environ 9 700 $. À partir des coûts annuels totaux d'hospitalisation pour cancer colorectal et du nombre de congés, on obtient en moyenne 7 800 $ par congé, dont la plupart pourraient être attribués à des nouveaux cas.

Si le coût moyen annuel d'hospitalisation peut servir à conférer un ordre de grandeur aux coûts des cancers évités par différentes stratégies de dépistage, il faudrait aussi scinder les coûts du traitement des stades précoces et des stades tardifs pour apprécier les effets du dépistage, autant sur les coûts que sur les taux de survie. Des démarches en ce sens devront être effectuées pour préciser les paramètres à retenir dans les modélisations nécessaires à l'évaluation complète du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage.

7.8 Application d'un modèle de dépistage (Walker et Whynes)

Le modèle de Walker et Whynes [295] est décrit en détail à la section C.8. Il nous a servi à comparer différentes stratégies de dépistage qui pourraient être considérées dans le contexte québécois. Ce modèle a l'avantage d'intégrer le taux de participation de la population cible, contrairement à bon nombre de modèles existants (se référer à l'annexe C). Une autre caractéristique de ce modèle réside dans la prise en compte des seuls coûts imputables aux tests de dépistage et, le cas échéant, de diagnostic. Un inconvénient d'importance de ce modèle provient du fait qu'il n'inclut ni le nombre probable de cancers évités par polypectomie, ni les complications éventuelles des différentes interventions diagnostiques, ni les coûts de traitement des cancers dépistés. Une modélisation plus complète, construite pour des données québécoises avec des outils informatiques appropriés comme ceux des modèles décrits à l'annexe C (et notamment C.3, C.5, C.6 et C.7) devient essentielle, compte tenu de la nature et de la multiplicité des paramètres à considérer.

L'intérêt que présente ce modèle de Walker et Whynes réside essentiellement dans l'obtention de réponses rapides qui, même partielles, permettent de comparer sommairement les coûts de différentes stratégies de dépistage.

7.8.1 Paramètres utilisés

Rappelons que Walker et Whynes [295] ont utilisé leur modèle pour comparer, après une seule campagne de dépistage, les résultats de différentes stratégies axées sur des tests de sang fécal occulte. Ces auteurs ont aussi inclus un questionnaire comme moyen de dépistage. Les résultats comparaient autant les cancers dépistés que les cancers ratés pour chaque stratégie de dépistage (annexe C, section C.8). Nous avons appliqué leur modèle à des tests de sang fécal occulte, chimiques ou immunologiques, de même qu'à des procédures radiologiques (lavements barytés en double contraste) ou endoscopiques (coloscopie et sigmoïdoscopie) qui pourraient servir au dépistage.

Les paramètres utilisés apparaissent dans les tableaux de l'annexe E, sous le numéro d'identification de chaque stratégie, et proviennent des sources citées sous les graphiques présentés dans ces tableaux. Nous n'avons pas fait de distinction entre les méthodologies utilisées pour mesurer la sensibilité et la spécificité des tests ou celles des programmes cités, puisqu'il s'agissait d'explorer l'ordre de grandeur des coûts d'une campagne de dépistage selon différentes stratégies.

Groupes d'âge

Les critères de sélection des groupes d'âge ciblés par le dépistage peuvent être de nature différente. Rappelons que l'efficacité du dépistage a été démontrée sur des groupes d'âge diversifiés : de 50 à 80 ans aux États-Unis, de 45 à 74 ans au Royaume-Uni et de 45 à 75 ans au Danemark (Section 4, tableau 4.1).

Les chercheurs danois ont utilisé leurs résultats pour étudier 60 permutations entre les groupes d'âge et les intervalles entre les campagnes de dépistage : un dépistage bisannuel des 65-74 ans serait le moins coûteux et un dépistage annuel

des 50-74 ans, le plus coûteux (Annexe C, section C.5).

Des auteurs d'autres pays prennent en considération des groupes d'âge différents pour leurs modélisations à des fins décisionnelles: 50 à 74 ans en Nouvelle-Zélande [220] ou 50 à 69 ans au Royaume-Uni [96].

Les pourcentages de répartition des décès par cancer colorectal et des nouveaux cas de cette maladie selon les groupes d'âge au Québec ont été regroupés dans le tableau 7.9.

Aux fins de comparer diverses stratégies, nous avons opté pour le groupe des 50 à 79 ans. La limite inférieure correspond à l'un des premiers groupes d'âge touchés par la maladie (tableau 7.6 et figure 7.7) et coïncide avec les recommandations de plusieurs organismes américains (Annexe F).

La limite supérieure constitue un point intermédiaire dans la partie décroissante de la répartition des décès et des nouveaux cas (Tableau 7.6 et figure 7.7). À une année près, elle correspond à l'âge limite de l'essai américain (section 4, tableau 4.1). Les recommandations américaines (Annexe F) ne sont pas explicites sur l'âge limite supérieur, laissant la décision au médecin et au patient dans un contexte de dépistage opportuniste.

On notera dans les exemples de stratégies présentés ci-dessous que la population des 50-79 ans soumise au dépistage n'a pas été ajustée en soustrayant le nombre de cas prévisibles de cancers colorectaux existants : les cas reconnus ne seraient évidemment pas soumis au dépistage. Ces ajustements de même que ceux qui s'appliqueraient à la mise à jour des populations (environ 5 % de plus entre 1993 et 1995) ne modifieraient pas l'essentiel de la comparaison entre différentes stratégies. Ces ajustements devront toutefois être pris en compte dans des modélisations plus approfondies.

Population

La population québécoise d'hommes et de femmes estimée pour 1995 a été stratifiée par tranche de 5 ans, de 50 à 79 ans. Le nombre de nouveaux cas déclarés en 1993 [29] a servi à calculer un taux brut d'incidence du cancer colorectal pour ces strates d'âge regroupées, soit 190 / 100 000 hommes et 144 / 100 000 femmes (annexe E, tableau E.1). Les strates regroupées ont ensuite été soumises à différentes stratégies (tableaux E.2 et E.3).

En termes de nouveaux cancers prévisibles dans la population cible de 50 à 79 ans, les extrapolations du tableau E.1 pour l'année 1995 dénombrent 1575 cas chez les hommes et 1382 cas chez les femmes. Le modèle de Walker et Whynes [295] appliqué à cette population en dénombre 1579 chez les hommes (Annexe E, tableau et figure E.2) et 1369 chez les femmes (tableau et figure E.3) en l'absence de dépistage. De cette concordance aux arrondissements près, on peut considérer cohérents les calculs et comparer les stratégies entre elles pour ces populations.

Participation

La participation a été arbitrairement fixée à 60 % pour toutes les stratégies, ce qui demeure dans un domaine prévisible, légèrement optimiste (section 6).

Prévalence

Dans tous les exemples, la prévalence a été remplacée par l'incidence, comme s'il s'agissait d'une situation après plusieurs années de dépistage : les cas anciens auraient été identifiés et seuls les cas incidents se manifestent.

Tableau 7.9 : Le cancer colorectal au Québec : répartition des décès et des nouveaux cas

dans les principaux groupes d'âge en 1993

Groupe d'âge	Répartition (% du nombre total)*	
	Décès	Nouveaux cas
45-74	53	60
50-74	50	56
50-79	66	72
55-84	75	78
60-84	68	70

* Nombre total de décès: 1823, nouveaux cas: 3899 [29]

Puisque nous avons appliqué le modèle de Walker et Whynes [295] non seulement à des *stratégies* reposant sur la recherche de sang fécal occulte, mais aussi à l'endoscopie et à la radiologie, il convient de souligner que la structure même de ce modèle peut produire des extrants qui ne soient pas toujours pertinents. Ainsi en est-il des résultats faux positifs à la coloscopie de dépistage. Ils n'entraîneraient certes pas une coloscopie diagnostique comme les résultats d'un test de sang fécal occulte ou de ceux de lavements barytés. Seuls les résultats vrais positifs à la coloscopie de dépistage sont retenus pour l'ajout de coûts des polypectomies et des biopsies, comme s'il s'agissait d'une coloscopie diagnostique pour les vrais positifs des autres stratégies.

La proportion de cancers décelables par sigmoïdoscopie a été arbitrairement fixée à 55 %. La gamme des pourcentages relevés à ce sujet est étendue. Certains auteurs optent pour une plage de 50 à 65 % [127] alors qu'au Japon, d'après Shimbo et coll. [249], environ 81 % des cancers colorectaux seraient situés dans le côlon sigmoïde et le rectum. Les données américaines récentes situent les cancers colorectaux à 51 % dans la partie distale du gros intestin [189]. Au Québec, d'après les données publiées par Obrand et Gordon [207], la localisation distale peut être chiffrée à 52 % si la définition comprend les lésions du sigmoïde et du rectum et à 58 % si la moitié des lésions du côlon descendant sont ajoutées.

Coûts

Les *coûts* appliqués ici sont ceux des tests de dépistage et de la coloscopie selon des données ou des estimations québécoises (se référer à l'annexe D.4).

7.8.2 Cancers dépistés

En comparant les résultats du tableau 7.10, on voit que la stratégie (n° 7) basée sur un test immunologique apparaît la meilleure en termes de cancers décelés. Cette stratégie reproduit les paramètres des tests de Castiglione et coll. [50], dont la sensibilité (fixée ici à 0,99 mais chiffrée à 1,00 par l'auteur) du test immunologique Heme-Select est très élevée. Le même test immunologique appliqué selon les paramètres d'autres auteurs [9] offre une performance d'environ 20 % moindre (stratégie n° 8).

Parmi les tests de détection du sang fécal occulte, la seconde meilleure stratégie (n° 1) est celle qui reproduit les paramètres de Mandel et coll. [181] avec les trousses au gaïac Hemoccult II, réhydra- tées avant l'exécution du test. Les résultats des

Tableau 7.10 : Coûts potentiels générés par différentes stratégies après une seule campagne de dépistage

Stratégies*	*Total regroupé pour les deux sexes* Cancers dépistés	Coûts (millions $)	Coût / cancer dépisté
Tests au gaïac:			
1. Hemoccult II avec réhydratation (Mandel, 1993) [181]	1 628	41,5	25 504
2. Hemoccult II sans réhydratation (Mandel, 1993) [181]	1 433	14,7	10 258
3. Hemoccult avec réhydratation (Walker, 1992) [295]	1 274	24,7	19 372
4. HemeSensa sans réhydratation, gaïac modifié (Castiglione, 1994) [50]	1 274	18,0	14 121
5. Haemoccult sans réhydratation (Hardcastle, 1996) [117]	956	14,5	15 167
6. Hemoccult II sans réhydratation (Kronborg, 1996) [156]	902	11,1	12 306
Tests immunologiques:			
7. HemeSelect (Castiglione, 1994) [50]	1 751	80,7	46 082
8. HemeSelect (Allison, 1996) [9]	1 186	67,1	56 594
Radiologie:			
9. Lavements barytés à double-contraste (Winawer, 1997) [311]	1 486	118,5	79 711
Endoscopie:			
10. Sigmoïdoscopie (Winawer, 1997) [311]	943	95,0	100 742
11. Coloscopie (Winawer, 1997) [311]	1 716	334,7	195 023

* Avec 60% de participation, le nombre de cancers décelables dans la population cible serait 1769.

tests au gaïac sont regroupés sans que le choix entre les tests réhydratés (n^{os} 1 et 3) ou non (n^{os} 2 et 4) ne s'impose par le seul critère des cancers dépistés.

La coloscopie (stratégie n° 11) rate le moins de cancers. Parmi les autres stratégies, on retrouve le lavement baryté en double contraste (stratégie n° 9), dont le nombre de cancers décelés se situe à mi-chemin entre celui des tests au gaïac réhydratés (stratégies nos 1 et 3) ou non (stratégies n°s 2 et 4). La sigmoïdoscopie flexible (stratégie n° 10) occupe l'avant-dernier rang, avant les résultats simulés de l'essai danois [156]. Elle est devancée de peu par ceux de l'essai britannique [117].

7.8.3 Coût par cancer dépisté

Il faut rappeler que les coûts obtenus dans ces comparaisons sommaires illustrent ceux d'une seule campagne de dépistage. De plus, certains coûts utilisés sont des estimations qui devront être validées. Ceux des tests immunologiques (HemeSelect) ont été convertis en coûts hospitaliers québécois au prorata des coûts américains pour des tests similaires. Par ailleurs, des systèmes automatisés réduiraient le coût de ce type

d'analyses [52]. Il faudrait également examiner ceux de la coloscopie (313 $) qui combinent les coûts hospitaliers (213 $) aux honoraires (environ 100 $, i. e. entre 110 $, le tarif actuel, et 90 $, selon des négociations en cours). Les coûts hospitaliers unitaires pourraient être révisés à la baisse advenant un volume accru prévisible pour les différents intervenants (laboratoire et unités d'endoscopie). Il pourrait en être ainsi pour le lavement baryté.

Le tableau E.4 de l'annexe E ventile le nombre de cancers dépistés et les coûts de dépistage des différentes stratégies pour les hommes et les femmes ainsi que les totaux combinés. Le tableau 7.10 reprend ces résultats en les regroupant par type de test.

Les sommes s'échelonnent entre 15 et 335 millions de $ pour la population québécoise des 50-79 ans, se traduisant par des montants se situant entre 10 258 et 195 023 $ par cancer dépisté lors d'une campagne de dépistage. Un modèle plus complet ferait intervenir l'intervalle entre les campagnes : annuel ou bisannuel pour les tests au gaïac, aux cinq ans pour la sigmoïdoscopie ou le lavement baryté en double contraste, ou encore aux dix ans au moins pour la coloscopie, à titre d'exemples.

7.8.4 Paramètres additionnels requis pour une modélisation plus complète

Nombre de vies sauvées

Le nombre de cancers dépistés constitue un premier pas, mais il ne peut se traduire directement en diminution de la mortalité. Un modèle plus complet permettrait de supposer différents scénarios de décès prévenus parmi les cas de cancers dépistés. Il faudrait alors connaître les stades des lésions au moment du diagnostic et augmenter le nombre de stades précoces selon la performance des différents tests de dépistage pour estimer le nombre de vies sauvées d'après les taux de survie selon les stades. À l'heure actuelle, la répartition des stades au moment du diagnostic n'est pas disponible dans le fichier québécois des tumeurs (communication personnelle de Michel Beaupré, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec, 1999) et les fichiers des hôpitaux ne sont pas directement utilisables (communication personnelle de MM. Das Neves, Centre de santé de l'université McGill – Hôpital Royal Victoria, Montréal, 1998 à propos des registres de cancer de cet hôpital).

Durée présymptomatique des lésions

D'autres dimensions devront également être prises en considération. Si la durée présymptomatique des lésions ciblées était calculée à 5 ans pour tenir compte du temps de séjour de ces lésions à l'état asymptomatique, l'incidence s'en trouverait multipliée par ce facteur pour donner la prévalence correspondante. Il en résulterait que les montants par cas pourraient être réduits d'autant pour chaque cancer dépisté. Il serait intéressant d'inclure dans ces analyses les temps de séjour selon différents sites. Pour le calcul de la prévalence, on pourrait recourir à la durée de séjour des lésions malignes à l'état asymptomatique selon l'équation classique : Prévalence (P) ≅ Incidence (I) x Durée (D).

Or, la durée (D) de la lésion maligne dans un état asymptomatique avant sa manifestation clinique varie selon les auteurs : de 2,1 pour l'équipe de Kronborg [113] au Danemark, à plus de 4,8 ans aux États-Unis pour celle de Winawer et coll. [311] citant Koretz [155]. Des auteurs français et britanniques [165] sont allés plus loin dans leurs observations. Ils proposent une durée moyenne de 4,5 à 5 ans, tout en soulignant une variation selon la localisation des lésions: 3,5 ans pour les lésions du côlon proximal, 6,4 ans dans le côlon distal et 2,6 ans dans le rectum. Le nombre de cancers dépistables s'en trouverait d'autant augmenté aux premières campagnes de dépistage, selon les différents sites.

Par ailleurs, le temps requis pour la transformation de polypes bénins en carcinomes peut être présumé à 5 ou 10 ans [293]; et une partie de ces polypes serait mise en évidence par le dépistage. Le coût par lésion néoplasique dépistée serait encore moindre.

Participation

La participation a été fixée à 60 % pour toutes les stratégies. Il y aurait lieu de varier ce pourcentage dans une fourchette réaliste (p. ex. entre 40 et 70 % selon les stratégies) et, à l'instar de Lieberman ([170]; voir section C.7), déterminer l'effet des taux de participation sur le nombre de cancers dépistés. Il y aurait aussi lieu de jauger le comportement de la population cible vis-à-vis telle ou telle stratégie. À titre d'exemple, Senore, Segnan et coll. [245] ont visé une participation de 50 % lors d'une étude de faisabilité de dépistage par sigmoïdoscopie et ont obtenu 35 %. S'ils avaient conduit une étude préliminaire des perceptions et des attitudes de la population cible, cette étude aurait pu contribuer à anticiper le taux réel de participation et à ajuster l'approche en conséquence.

Coûts

Les coûts utilisés sont également sujets à variation. Des tests de sang fécal occulte qui seraient standardisés n'augmenteraient sans doute pas les coûts actuels, mais la standardisation elle-même (assurance-qualité uniformisée d'un centre d'analyse à un autre) pourrait les accroître. Par ailleurs, les coûts de la coloscopie pourraient être révisés légèrement à la baisse tout en conservant une qualité soutenue d'exécution. À ce sujet, il y aura lieu de considérer non seulement la faisabilité d'un dépistage avec les ressources actuelles en personnel et en matériel, mais aussi la possibilité d'avoir à effectuer annuellement environ 25 000 coloscopies additionnelles enclenchées par les résultats positifs aux tests de sang fécal occulte. L'augmentation pourrait atteindre 100 000 coloscopies par année si cette procédure devenait l'examen de dépistage aux dix ans pour 60 % de la population des 50 à 79 ans. Il reste à déterminer quelle augmentation serait absorbable et à quels coûts. Les mêmes remarques s'appliquent au lavement baryté en double contraste.

Modélisation

Enfin, on remarquera que la présente démarche ne procède pas de la façon habituelle retrouvée dans les modélisations plus courantes (par exemple, Winawer, Fletcher et al. [311], section C.4). La plupart des modèles sont fondés sur la probabilité qu'un individu aura de souffrir d'un cancer et sur la probabilité d'être dépisté précocement par différents tests. Le modèle utilisé ici vise à brosser un premier tableau pour les cancers dépistés et les cancers ratés en regard des coûts de différentes stratégies. Dans les modèles plus complets, les résultats sont souvent exprimés en coût par année de vie gagnée [293] ou encore, en coûts par AVAQ (année de vie ajustée pour la qualité / *quality adjusted life years*, ou QALY) gagnée [305], reléguant au second rang le coût total du programme de dépistage.

Même s'il peut être apparenté aux modèles « superficiels » (*surface*) plutôt qu'aux modèles « approfondis » (*deep*), selon la terminologie et l'analyse de Stevenson [265], le modèle de Walker et coll. [295] appliqué aux données québécoises permet de poser quelques jalons. Il résulte des estimations sommaires effectuées à l'aide de ce modèle qu'une décision sur l'une ou l'autre stratégie ne saurait cependant reposer entièrement sur ces seules données. Un modèle plus complet intégrant les paramètres pertinents à la population québécoise devrait être élaboré avant que soit formulée une recommandation finale.

La nécessité de valider plusieurs types de données, tant les modalités d'exécution des tests que les coûts (en situation véritable), porte à penser que même les modélisations les plus perfectionnées mèneraient inévitablement à l'identification du besoin de confronter les paramètres hypothé-

tiques aux réalités opérationnelles avant d'être en mesure de choisir entre différentes stratégies de dépistage.

7.9 Estimation de l'efficacité d'un dépistage du cancer colorectal

On peut tenter quelques estimations de l'efficacité d'un dépistage du cancer colorectal à l'aide des données disponibles et de scénarios plausibles fondés sur les résultats des essais britannique et danois [117, 156].

Au Québec en 1993, on comptait 1 198 décès par cancer colorectal chez les personnes âgées de 50 à 79 ans. En calculant une diminution de la mortalité par cancer colorectal de 16 %, c'est-à-dire le pourcentage obtenu par la fusion des résultats britannique et danois [116], on estime sommairement qu'environ 192 décès par cancer colorectal auraient pu être évités grâce à un dépistage bisannuel du sang fécal occulte au moyen d'un test au gaïac non réhydraté, avec un taux de participation légèrement plus élevé que 50 %. En augmentant d'environ 5 % ce nombre pour tenir compte de l'augmentation de la population de ce groupe d'âge en 1995, on obtiendrait approximativement 202 décès évités.

On peut par ailleurs estimer les décès imputables à l'ensemble des procédures de coloscopie diagnostique ou thérapeutique. Les taux récents retenus par les experts américains [311] sont d'environ 0,02 % (1 à 3 : 10 000).

En 1995, un dépistage du cancer colorectal par le sang fécal occulte avec un test au gaïac non réhydraté, avec une participation de 60 % de la population québécoise âgée de 50 à 79 ans, aurait mené à environ 22 490 coloscopies.
Il s'agit des résultats vrais positifs et faux positifs des tests (au gaïac) non réhydratés, pour une campagne de dépistage: Annexe E, tableaux E.2 et E.3, stratégies n^{os} 2, 6, 10 et 11, à titre d'exemple. Il en serait résulté environ 5 décès. Notons que ces décès devraient déjà être compris dans le taux net de diminution de la mortalité utilisé plus haut (16 %). Mentionnons que les auteurs britanniques et danois ne signalent aucun décès imputable à la coloscopie au cours de leurs essais [117, 156].

Les statistiques sur les décès imputables à des complications de la coloscopie sont plutôt floues (Annexe B). Les taux couramment cités, et curieusement ce sont les mêmes pour différents pays, sont de 0,02 % [96, 220, 311]. Au Québec, les taux seraient très bas, bien qu'ils restent à être déterminés (communications personnelles de Ginette Martin, chirurgienne-oncologue, et Richard Clermont, gastro-entérologue, 1997). Les mêmes remarques s'appliquent aux taux de perforations et d'hémorragies.

7.10 Estimation des coûts d'un dépistage du cancer colorectal au Québec

Rappelons que les coûts des campagnes de dépistage présentés jusqu'ici comprennent ceux de tests non réhydratés de sang fécal occulte, ceux des coloscopies diagnostiques pour les cas positifs (vrais et faux) et ceux des biopsies pour les cancers dépistés (Tableau 7.10, stratégies 2, 4, 5 et 6, données tirées de l'annexe E, tableaux E.2 et E.3, stratégies n^{os} 2, 6, 10 et 11): ces coûts seraient en moyenne de 14,6 millions $ (É-T: 2,79).

Les coûts des examens médicaux et des traitements n'ont pas été pris en compte dans ce modèle sommaire. On peut utiliser les résultats de ces stratégies pour poursuivre la compilation: ils correspondent à la moyenne des stratégies qui utilisent la détection de sang fécal occulte avec un test au gaïac non réhydraté et diverses valeurs aux paramètres de sensibilité et de spécificité s'y trouvent représentés. Ainsi, les coûts des examens médicaux pour les personnes positives au test de sang fécal occulte seraient d'environ 1,3 million de $, soit 22 490 x 56,05 $ en moyenne (d'après l'annexe D3).

On doit aussi se rappeler que le modèle de Walker et Whynes [295] ne tient pas compte de l'effet des polypectomies préventives lors du dépistage. Leurs effets sur les coûts et la diminution de la mortalité ne pourraient être estimés qu'à l'aide de modélisations plus élaborées (se référer à la section 5 et à l'annexe C.10).

On peut toutefois procéder à certaines estimations et ajouter environ 70 $ (pour les polypectomies) au coût des coloscopies pour environ 47 % (prévalence approximative des polypes chez les 50-79 ans, après compilation selon les paramètres de l'annexe C.10) des sujets faux positifs pour cancer au test de sang fécal, soit 21 359 x 0,47 x 70 $ = 0,7 million $.

Le rappel des personnes ayant subi une polypectomie pourrait avoir lieu aux 3 à 5 ans selon la nature et la taille des polypes excisés. Les personnes dont la coloscopie diagnostique serait tout à fait négative pourraient représenter environ 50 % des faux positifs au gaïac et ne seraient rappelées qu'aux dix ans, selon des recommandations récentes largement acceptées [311].

De cette façon, le test de sang fécal ne serait offert qu'aux personnes dont les résultats étaient précédemment négatifs à ce test, les autres étant prises en charge (exérèse des cancers ou excision des polypes) et suivies différemment.

À l'aide d'un modèle visant à évaluer les coûts d'excision des adénomes dans une population, Whynes, Walker et Hardcastle [308] ont estimé que ces coûts seraient négligeables. Par contre, ils ont estimé que les polypectomies pourraient éviter 20 % des cancers prévus dans une population sans dépistage. Certaines des modélisations présentées à la section 5 et dont les détails apparaissent à l'annexe C.10 tiennent compte de la prévalence des polypes et des effets de différents temps de transformation en carcinomes. Des paramètres appropriés devront être intégrés dans une modélisation permettant de préciser avec des données québécoises l'effet de l'excision des polypes sur le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage.

Les coûts des traitements liés aux personnes dont le cancer colorectal a été dépisté assez précocement pour éviter le décès dû à ce cancer seraient soit identiques, soit inférieurs à ceux d'une situation sans dépistage.

Si les coûts des traitements des cancers précoces ou tardifs sont équivalents (comme au Royaume-Uni), il n'y a ni épargne, ni augmentation des coûts du traitement des cas dépistés. Par contre, les coûts de traiter des cancers précoces peuvent être inférieurs à ceux des cancers tardifs, comme aux États-Unis et vraisemblablement au Québec. En effet, pour les cancers du côlon de stades I et II et ceux de rectum de stade I, le traitement à visée curative est essentiellement chirurgical. Pour les autres stades, il faut ajouter les coûts de chimiothérapie et de radiothérapie. Les décès évités par dépistage correspondraient à des cancers précoces et généreraient des coûts moindres que les cas diagnostiqués en phase tardive, ce qui se traduirait par des épargnes pour le système.

Les coûts retenus pour le calcul d'une campagne de dépistage totaliseraient 14,6 millions $ pour les tests de sang fécal occulte suivis, le cas échéant, de coloscopies diagnostiques et de biopsies, 1,3 million $ pour les examens médicaux et 0,7 million $ pour les polypectomies exécutables durant les coloscopies diagnostiques, soit 16,6 millions $.

Chez les personnes de 50 à 79 ans en 1993, le nombre d'APVP récupérées avec une diminution de 16 % de la mortalité par cancer colorectal aurait été de 2 927 pour les 192 décès évités. En majorant de 5 % pour tenir compte de la population de 1995 dans ces groupes d'âge et se rapprocher des coûts de 1995-1997 qui ont été utili-

sés dans la plupart des calculs, on obtient un coût de dépistage de 5 400 $ par année de vie gagnée.

Rappelons que la méthode de calcul utilisée consiste à effectuer une division des APVP par le nombre de décès évités pour estimer le nombre d'années de vie gagnées chez les personnes de 50 à 79 ans. Dans ces conditions, le nombre d'années de vie gagnées (environ 15) apparaît plus élevé que celui qu'obtiennent d'autres modèles qui le chiffrent entre 7 et 9 ans [311] ou jusqu'à 11,5 ans [290] pour chaque cancer de phase tardive qui serait évité. En diminuant de moitié le nombre d'années de vie gagnées, on doublerait le coût du dépistage qui pourrait atteindre 11 350 $ par année de vie gagnée. Dans ces conditions, le coût par année de vie gagnée se situerait entre 6 000 $ et 11 000 $.

Ces balises préliminaires apparaissent bien en deçà du seuil habituellement accepté des 40 000 $US ou des 20 000 $US prévus par différentes modélisations et laissent une importante marge de manoeuvre pour tenir compte des coûts d'organisation et d'implantation qui ne sont pas inclus dans ces projections.

Rappelons en effet que les coûts présentés ici sont ceux d'une campagne de dépistage. Ces campagnes seraient bisannuelles et les coûts annuels seraient considérablement moindres, sans être pourtant réduits de moitié puisque certaines activités de gestion du programme seraient continues.

En définitive, bien que la ventilation actuelle des coûts et de l'efficacité d'un dépistage du cancer colorectal ne soit pas encore tout à fait complète, elle procure suffisamment d'information pour considérer favorablement l'implantation d'un dépistage bisannuel du cancer colorectal au Québec au moyen d'un test de sang fécal occulte non réhydraté, après que les données présentées ici aient été complétées et validées.

8. DISCUSSION

8.1 Efficacité du dépistage

Deux études comparatives randomisées effectuées au Royaume-Uni et au Danemark ont été publiées en novembre 1996 [117, 156]. Elles ont corroboré les conclusions d'une étude comparative randomisée effectuée aux États-Unis et publiée trois ans plus tôt [181] : la détection du sang fécal occulte mène à une diminution du risque relatif de mortalité par cancer colorectal. Une mise à jour récente, après un suivi de 18 ans, consolide les résultats de cette première étude [182].

Les connaissances antérieures, acquises principalement grâce à des études cas-témoins, avaient contribué à relier les différents maillons d'une chaîne d'actions préventives de la mortalité par cancer colorectal: identification, diagnostic et excision des lésions prémalignes ou des cancers de stades précoces. Le bien-fondé de cette séquence d'interventions était consolidé par ces nouvelles preuves.

L'étude américaine a été menée chez des volontaires asymptomatiques à risque moyen âgés de 50 à 80 ans. Elle a démontré une baisse significative de 33 % du risque relatif de mortalité par cancer colorectal grâce à un dépistage annuel effectué au moyen d'un test au gaïac réhydraté avant l'épreuve de détection du sang occulte dans les selles. Un dépistage bisannuel s'est traduit par une baisse non significative de 6 % du risque relatif de mortalité par cancer colorectal après 13 ans de suivi. Après 18 ans, la baisse s'est chiffrée à 21 % et a été significative.

Les études britannique et danoise [117, 156] ont été menées sur des effectifs asymptomatiques à risque moyen recrutés dans la population générale âgée de 45 à 74 ans au Royaume-Uni, et de 45 à 75 ans au Danemark. Les baisses significatives du risque relatif de mortalité par cancer colorectal ont été respectivement de 15 et de 18 %. Le dépistage était bisannuel, au moyen d'un test au gaïac non réhydraté.

Ces nouvelles preuves ont relancé le débat sur l'instauration du dépistage généralisé pour les personnes asymptomatiques à risque moyen. Un groupe d'experts américains a pris une position ferme.

8.2 L'exemple américain

Un groupe d'experts mandaté par l'*Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)* et l'*American Gastroenterological Association (AGA)* [311] conclut que, malgré l'absence de preuves d'efficacité fondées sur des essais comparatifs randomisés, l'utilisation à des fins de dépistage de la sigmoïdoscopie, de la coloscopie ou du lavement baryté en double contraste est justifiée. Ces conclusions s'appuient notamment sur l'efficacité théorique de ces techniques puisqu'elles ont servi avec succès au diagnostic des lésions néoplasiques suspectées d'après les résultats positifs des tests de sang fécal occulte dans les études citées ci-dessus.

Les personnes asymptomatiques de 50 ans ou plus constituent la population cible pour le dépistage. Les personnes à risque plus élevé pour des raisons d'ordre génétique ou familial sont présumées prises en charge dans un cadre adapté à leur état individuel. (Le dépistage génétique du cancer colorectal au Québec fera l'objet d'un rapport distinct du *Conseil d'évaluation des technologies de la santé*).

Le groupe d'experts de l'*AHCPR* et de l'*AGA* recommande un dépistage annuel avec le test de sang fécal occulte, tous les 5 ans avec la sigmoïdoscopie, tous les 5 à 10 ans avec le lavement baryté en double contraste et tous les 10 ans avec la coloscopie.

Ces recommandations ont rallié aux États-Unis un très grand nombre d'associations et d'organismes, de sorte que la grande diversité des prises de position antérieures est devenue un assentiment généralisé: le dépistage du cancer colorectal diminue la mortalité due à ce cancer chez les personnes asymptomatiques à risque moyen et l'utilisation des tests disponibles à cette fin devrait être favorisée. Depuis cette prise de position, plusieurs assureurs ont accepté de défrayer les coûts de certains tests de dépistage.

8.3 DES QUESTIONS DEMEURENT

S'il existe des preuves que le dépistage du cancer colorectal diminue le risque relatif de mortalité due à ce cancer, plusieurs aspects des modalités de dépistage suscitent encore des interrogations.

Fréquence du dépistage

Les intervalles entre les tests sont encore sujets à clarification. Avec des tests de sang fécal occulte au gaïac, Mandel et coll. [181] observent un effet marqué (33 %) avec un dépistage annuel; les résultats d'un dépistage bisannuel ne sont pas concluants après 13 ans (5 %) et le deviennent après 18 ans (21 %). Hardcastle et coll. [117] et Kronborg et coll. [156] observent une réduction significative de la mortalité avec un dépistage bisannuel (15 et 18 %) après 8 et 10 ans. Des modélisations effectuées par l'équipe de Kronborg montrent qu'un dépistage annuel aurait été plus efficace [113]. Avec des tests immunologiques, d'autres auteurs concluent que l'intervalle pourrait être de deux ans [245, 249].

Rapports coût-efficacité

Pour les rapports coût-efficacité de diverses stratégies de dépistage, les modélisations sont fondées pour la plupart sur des paramètres issus d'essais cliniques et sur des coûts estimés pour différents systèmes de santé. Elles convergent, en termes de coûts par année de vie sauvée (section C.11), vers des estimations de coût-efficacité compatibles avec les critères d'acceptabilité de ces différents systèmes. Mais bon nombre des modélisations les plus citées à l'heure actuelle reposent sur des paramètres en partie déjà périmés et peu transportables d'un système de santé à un autre.

Il ressort en effet que la plupart des modèles s'inspirent encore des résultats obtenus par Mandel et coll. [181] au Minnesota avec des volontaires. Les performances des tests annuels réhydratés de sang fécal occulte et la diminution de la mortalité (33 %) ont été corroborées par les résultats de tests bisannuels non hydratés de sang fécal occulte dans des populations avec des diminutions de la mortalité de 15 et 18 %. Une révision à la baisse de la diminution attendue de la mortalité sur les modèles de coût-efficacité aura certes un impact. Bien que certaines publications récentes fondées sur des données publiées [111, 305] ou encore sous compilation et analyse [16] commencent à proposer des balises intéressantes, il est prématuré de se prononcer sur cette question dans le contexte québécois.

Performances des tests

Si les performances des tests et des procédures diagnostiques (et thérapeutiques) présentement utilisés au Québec peuvent certes être présumées comparables aux paramètres de plusieurs modélisations favorables au dépistage, la compilation et la validation d'autres aspects de ces tests, procédures et coûts ne sont pas terminées. Dans ces conditions, même le test du sang fécal occulte, inoffensif et banal en soi, devient lourd de conséquences puisque la performance des tests diagnostiques et thérapeutiques subséquents devra être documentée dans le contexte québécois. Par ailleurs, les données sur certains volets de la coloscopie demeurent encore préliminaires: les coûts des tests de dépistage, de diagnostic et d'interventions thérapeutiques (biopsies et polypectomies); le pourcentage réalisable de colos-

copies complètes et les taux de complications. Les mêmes questions s'appliqueraient aux lavements barytés. Des données validées sur la performance des tests sont pratiquement inexistantes et la compilation des coûts de ces tests dans le contexte québécois doit être complétée.

Diversité des moyens d'intervention

La diversité des tests et des procédures de dépistage, de diagnostic ou de traitement pourrait constituer une difficulté. Elle pourrait tout autant constituer un atout par leur complémentarité même, ne serait-ce qu'au plan de la participation [318], selon les préférences individuelles [167] ou encore selon l'applicabilité d'un test aux personnes à dépister. À titre d'exemple, la coloscopie serait plus difficile chez les personnes âgées [42] et chez les femmes [235]. Cet atout de la complémentarité des tests pourrait être renforcé par la complémentarité des différents programmes de dépistage eux-mêmes (p. ex. jumelage au dépistage du cancer du sein).

Type de dépistage

Au lieu d'opposer le dépistage massif ou systématique et le dépistage opportuniste, il y aurait sans doute lieu d'explorer et d'exploiter leur complémentarité. C'est une des considérations découlant des réflexions d'un groupe de l'Université McMaster [183], qui ajoute la sélectivité aux notions souvent dichotomiques de dépistage.

Cette sélectivité permettrait en effet de distinguer quatre types de dépistage: actif non sélectif (c'est-à-dire massif ou systématique), actif sélectif, opportuniste non sélectif et opportuniste sélectif. À l'invitation de subir un test de dépistage, la population cible pourrait également répondre à un questionnaire visant à qualifier, sinon quantifier, les facteurs de risques identifiables chez les participants, ce qui pourrait contribuer à rendre le recrutement et les suivis plus sélectifs. Des scénarios pourraient être constitués selon cette dimension de sélectivité et leur rapport coût-efficacité modélisé au même titre que les performances des tests plus habituellement considérés (chimiques, immunologiques, endoscopiques ou radiologiques) dans les dépistages de masse.

Ces diverses possibilités s'ajoutent à d'autres avenues qu'il conviendrait d'explorer pour optimiser d'éventuelles activités généralisées de dépistage du cancer colorectal au Québec.

8.4 Des options

Exception faite des États-Unis où le dépistage opportuniste semble être prépondérant, le dépistage de masse du cancer colorectal a récemment fait l'objet dans plus d'un pays de recommandations appuyées sur les preuves scientifiques existantes, mais pondérées par des contraintes opérationnelles.

En France, au terme d'une conférence de consensus, on conclut que « le dépistage du CCR est possible par la recherche de saignement occulte dans les selles dans le cadre de campagnes de dépistage de masse soumises à des conditions strictes de réalisation. Son efficacité pour les sujets à risque moyen ne pourra être définitivement affirmée en France qu'après l'examen des résultats de l'étude bourguignonne et après la démonstration de sa faisabilité par des études pilotes » [61].

Cette recommandation se fonde sur les conclusions du Comité scientifique pour le dépistage du cancer du côlon et du rectum [60] qui préconise que le dépistage du cancer colorectal en France doit se faire dans certaines conditions [164] :

- « progressivement sur des territoires géographiques bien définis et limités;
- après un temps suffisamment long de formation des médecins qui permettra qu'ils s'impliquent

dans l'organisation de l'action et la mise en place d'un système d'évaluation pertinent;

- dans des conditions de lecture centralisée du test garantissant un taux de positivité du test de dépistage inférieur à 3 %;
- et avec l'objectif de faire participer au moins un individu sur deux ».

En Australie, l'*Australian Health Technology Advisory Committee* (*AHTAC*) a publié en décembre 1997 un rapport d'évaluation sur le dépistage du cancer colorectal [22]. Le Comité australien reconnaît le bien fondé des preuves scientifiques de l'efficacité du dépistage de ce cancer et recommande l'introduction d'un programme de dépistage par le test du sang fécal occulte chez les personnes asymptomatiques à risque moyen.

Il reconnaît en même temps les nombreuses incertitudes et difficultés qui peuvent faire échec à la mise en oeuvre d'éventuelles stratégies de dépistage du cancer colorectal. Pour surmonter ces obstacles, ce comité recommande plusieurs études de faisabilité ou essais pilotes visant notamment les objectifs suivants :

- préciser l'âge limite de la population cible;
- valider les meilleures méthodes de recrutement pour assurer la meilleure participation;
- étudier les avantages et les inconvénients de programmes dont les plaques tournantes seraient des médecins de famille, des registres centraux sous la gouverne de médecins de famille ou des fichiers centraux secondés indirectement par des médecins de famille;
- définir les paramètres de performance des tests de dépistage mono ou multiphasiques et de diagnostic;
- investiguer le meilleur intervalle entre les dépistages;
- optimiser l'assurance-qualité à tous les maillons de la chaîne opérationnelle: dépistage, diagnostic, traitement et suivi;
- construire des modèles de coût-efficacité qui tiennent compte des points mentionnés précédemment;
- instaurer un mode de gestion des études de faisabilité et des essais pilotes qui soit intégré par un comité de coordination regroupant les effectifs de recherche et d'intervention appuyés par les différents leviers opérationnels de la lutte contre le cancer en Australie;
- les sujets à risque plus élevé devraient être pris en charge dans le cadre d'un programme national regroupant les services appropriés: registres, conseils, tests génétiques, surveillance endoscopique et traitement.

Au Canada, le *Cancer Care in Ontario* a tenu en novembre 1998 un atelier sur les orientations proposées par le groupe d'experts mis sur pied par cet organisme. Il a par ailleurs créé de nombreux groupes de discussion sur le sujet pour sonder l'opinion à la fois des experts et de la population sur son orientation. Il est prévu que les recommandations qui seront déposées officiellement en 1999 préconiseront l'implantation d'un dépistage systématique du cancer colorectal en Ontario en s'appuyant sur les recommandations américaines [311] et en retenant quelques validations inspirées de celles du comité australien [22]. En outre, un comité canadien mis sur pied par Santé Canada s'intéresse à cette problématique, plus particulièrement dans l'optique des diversités régionales.

Notons qu'il existe dans d'autres pays comme l'Allemagne [106], le Japon [249] et Israël [228] des programmes de dépistage du cancer colorectal depuis quelques décennies. On y rajuste le ciblage des populations à risque et les procédures de dépistage au fur et à mesure que de nouvelles données étayent les programmes ou contribuent à

les réorienter. L'Italie a entrepris pour des études pilotes qui détermineront les meilleures options (d'après une communication personnelle de C. Senore, de l'Hôpital S. Giovanni, Turin, 1998). Les pays scandinaves progressent dans leur propre évaluation de la situation ([131]. Au Royaume-Uni, les études en cours (portant par exemple sur la sigmoïdoscopie unique [18]) ou récemment publiées (e. g., le rapport coût-efficacité du test de sang fécal occulte [305]) illustrent à quel point les recherches doivent porter spécifiquement sur la population visée pour correspondre dès le départ au contexte opérationnel dans lequel les conclusions seront généralisées. Par ailleurs, des balises prévisionnelles pour l'implantation d'un programme de dépistage du cancer colorectal au Royaume-Uni ont été étudiées et adaptées aux conditions opérationnelles régissant le système de santé des pays concernés [96].

Au moment de procéder à la reprographie du présent document, nous apprenons qu'en Nouvelle-Zélande, le *National Health Committee Working Party on Population Screening for Colorectal Cancer* [220] ne recommande pas la mise sur pied de programmes de dépistage du cancer colorectal.

Pour les groupes à risque moyen, cette recommandation englobe le dépistage par tests de sang fécal occulte au gaïac, à cause de leur faible performance et des effets délétères potentiels qu'entraîneraient les tests diagnostiques, principalement la coloscopie. Elle s'applique aussi aux essais pilotes pour évaluer d'autres tests (immunologiques, endoscopiques ou radiologiques) qui ne procureraient pas les réponses attendues de l'avis de ce comité. Les groupes à risque élevé devraient faire toutefois l'objet de conseils et de surveillance appropriés.
Il serait intéressant d'explorer le fondement des divergences entre les recommandations des comités de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande. On pourrait se demander si les prises de position de ces comités reposent davantage sur la faisabilité opérationnelle des programmes de dépistage dans chacun des systèmes de santé plutôt que sur des interprétations opposées de preuves scientifiques pourtant puisées dans les mêmes sources bibliographiques.

8.5 Des avenues à explorer au Québec

Le Québec pourrait tenir compte des exemples de la France et de l'Australie. Il participe déjà aux consultations entreprises par les comités ontarien et canadien.

L'implantation de programmes de dépistage du cancer colorectal devrait être précédée d'études de faisabilité et d'essais pilotes. En outre, la mise sur pied de ces études et essais devrait s'inscrire dans une consolidation des objectifs et des effectifs de recherche sur le cancer colorectal. L'intérêt des chercheurs québécois pour les subventions du Conseil de recherches médicales du Canada (CRMC) et du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) ne semble pas correspondre à l'importance du cancer colorectal dans la société, contrairement à d'autres cancers pour lesquels les effectifs de recherche semblent davantage mobilisés.

Une compilation sommaire des subventions obtenues par les chercheurs québécois de la part des organismes reconnus selon les critères du FRSQ pour les années 1994 à 1998 (avril) a été effectuée (d'après une communication personnelle de J. Charest, Fonds de la Recherche en Santé du Québec, 1998). Le montant de ces subventions atteignait près de 27,2 millions de $ pour les cancers du sein, de la prostate et de l'intestin. Après répartition de ces subventions par nouveau cas de cancer en 1998, si la recherche sur les cancers de l'intestin recevait 1,00 $, la recherche sur le cancer de la prostate recevait environ 1,70 $ et celle sur le sein, environ 3,38 $.

D'un autre point de vue qui dépasse les paramètres reliés au seul dépistage du cancer colorectal, la consolidation de tous les aspects opérationnels de la surveillance du cancer fait l'objet de recommandations précises à l'échelle canadienne et ne peut être ignorée, de la cueillette de données épidémiologiques à l'évaluation des coûts, en passant par la saisie des stades au moment du diagnostic des nouveaux cas [55].

Pour ces considérations d'ordre à la fois scientifique, économique et logistique, la reconnaissance des besoins en recherche et en développement pour le dépistage du cancer colorectal, d'une part, pourrait être complétée, d'autre part, par la reconnaissance d'un besoin en études pilotes pour consolider les différents volets de la problématique qu'il reste à étayer.

9. CONCLUSIONS

Publiés en 1996 [117, 156], des résultats d'essais comparatifs randomisés, menés chez des populations générales asymptomatiques à risque moyen, démontrent que le dépistage bisannuel du cancer colorectal par la détection du sang occulte dans les selles au moyen de tests (au gaïac) non réhydratés diminue la mortalité due à ce cancer d'environ 15 à 18 %, 16 % par fusion (méta-analyse des données). Ces preuves se sont ajoutées à celle d'un essai comparatif randomisé effectué aux États-Unis et dont les résultats avaient été publiés en 1993 [181].

L'essai américain [181] avait porté sur des membres de fraternité ou d'associations de protection de la santé à qui on offrait, chaque année ou au deux ans, des tests de sang fécal occulte, réhydratés avant l'analyse, ce qui en augmente grandement la sensibilité tout en diminuant la spécificité. Après 13 ans de suivi, la mortalité par cancer colorectal avait diminué de 33 % (baisse significative) avec le dépistage annuel et de 6 % (baisse non significative) avec le dépistage bisannuel. Après 18 ans de suivi, les résultats publiés en mars 1999 [182] montrent un maintien de la diminution de la mortalité à 33 % avec le dépistage annuel et une baisse significative de 21 % avec le dépistage bisannuel.

Les preuves d'efficacité du dépistage du cancer colorectal par des essais comparatifs randomisés n'existent que pour les tests de détection du sang occulte dans les selles. Ces tests entraînent toutefois un grand nombre de résultats faux positifs tout en ratant un nombre important de cancers et un nombre encore plus élevé de lésions précancéreuses. Ces lacunes expliquent l'intérêt de mettre au point des tests plus sensibles et plus spécifiques ou de recourir directement à l'endoscopie. En effet, l'efficacité théorique de la sigmoïdoscopie et de la coloscopie à des fins de dépistage rallie un grand nombre d'experts américains qui en recommandent l'utilisation ou, à défaut, celle du lavement baryté à double contraste.

Dans l'ensemble, les modélisations du coût-efficacité de diverses stratégies de dépistage dans différents systèmes de santé convergent, en termes de coûts par année de vie gagnée, vers des estimations compatibles avec les critères d'acceptabilité de ces différents systèmes. Ces estimations sont en effet souvent inférieures à la limite habituelle de 40 000 $US par année de vie gagnée, la plupart se chiffrant même à moins de 20 000 $US.

On peut estimer à l'aide des données québécoises de 1993 qu'un programme de dépistage bisannuel basé sur la détection du sang fécal occulte avec un test au gaïac non réhydraté, adressé aux personnes asymptomatiques de 50 à 79 ans, aurait pu éviter environ 192 décès, si le programme avait été en place depuis suffisamment longtemps pour exercer une diminution de la mortalité de 16 %. Ces décès évités auraient pu atteindre 202 en 1995 pour ces groupes d'âge.

Par contre, les procédures diagnostiques auraient pu entraîner environ 5 décès, soit environ 2 % des décès évités. À cause de l'incertitude entourant les statistiques sur les effets délétères des procédures diagnostiques et thérapeutiques dans le cadre d'un éventuel programme de dépistage et principalement à cause de leur faible taux en regard des avantages prévisibles, les coûts de ces effets n'ont pas été inclus dans les calculs préliminaires.

Les coûts estimés d'une campagne de dépistage seraient d'environ 17,3 millions de $. En calculant le nombre d'APVP (années potentielles de vie perdues) qui seraient gagnées avec une diminution de la mortalité de 16 %, on obtient pour 1993, 2 987 années de vie gagnées pour les 192 décès évités. En reportant ces données à la popu-

lations des 50-79 ans en 1995, on obtient un coût de dépistage de 5 400 $ par année de vie gagnée. D'autres estimations à partir de simulations américaines chiffreraient ce coût à près de 11 000 $ par année de vie gagnée.

Ces coûts sont ceux d'une campagne de dépistage dont l'intervalle serait bisannuel pour l'ensemble de la population cible. En pratique, on pourrait tester la première moitié de cette population une année et l'autre moitié, l'année suivante. Ceci implique que les coûts seraient répartis et seraient moindres sur une base annuelle. Il faudra toutefois ajouter les coûts d'organisation et de gestion de ce programme qui n'ont pas été inclus à ce jour. Notons également que ces estimations préliminaires n'ont pas été soumises à une analyse de sensibilité. Elles procurent toutefois suffisamment d'information en faveur de la mise sur pied d'études de faisabilité et d'essais pilotes pour valider au plan opérationnel les connaissances acquises au cours des dernières années.

Tout en considérant ces réserves, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* est d'avis qu'un programme de dépistage du cancer colorectal permettrait de réduire de façon significative la mortalité due à ce cancer.

En principe, ce programme serait construit d'après les devis des essais britannique et danois [117, 156]. Il viserait les personnes asymptomatiques de 50 à 79 ans et s'articulerait sur un dépistage bisannuel basé sur la détection du sang fécal occulte avec des trousses (au gaïac) de prélèvement et d'analyse conçues pour expédition postale. Deux échantillons de selles seraient prélevés, sans restriction alimentaire ou médicamenteuse préalable, sur trois déjections consécutives. L'analyse des trousses dans des laboratoires désignés à cette fin serait effectuée sans réhydratation. Un seul résultat positif se traduirait par une invitation à une entrevue et à un examen médical suivis d'une coloscopie diagnostique et, le cas échéant, thérapeutique.

Ce programme s'appuie sur les preuves existantes d'efficacité et peut servir d'assise à l'implantation du dépistage du cancer colorectal. Par ailleurs, à la lumière des recherches en cours, il y aurait lieu d'explorer d'autres stratégies de dépistage comme la coloscopie, la sigmoïdoscopie et le lavement baryté en double contraste. La sigmoïdoscopie pourrait être employée seule ou jumelée à d'autres tests tels que la détection chimique ou immunologique du sang fécal occulte.

Il appartient dès lors au ministère de la Santé et des Services sociaux, en collaboration avec le Conseil québécois de lutte contre le cancer, de décider de la mise sur pied d'un tel programme de dépistage. Toutefois, autant la mise sur pied du programme proposé que l'exploration d'autres stratégies de dépistage devraient être assujetties aux conditions préalables suivantes :

- les tests de dépistage et de diagnostic devraient avoir été validés dans le contexte opérationnel de leur exécution;

- l'élaboration d'un modèle informatisé permettant de comparer le rapport coût-efficacité de différentes stratégies applicables à la population québécoise devrait être entreprise;

- la mise sur pied d'études de faisabilité et d'essais pilotes devrait être enclenchée afin de valider les paramètres opérationnels et les coûts qui s'y rattachent.

Ces études de faisabilité et ces essais pilotes porteraient notamment sur les points suivants :

- définir les conditions optimales de sollicitation et de formation de la population cible pour le prélèvement et l'expédition des échantillons de selles;

- préciser les critères de reconnaissance des laboratoires désignés pour l'analyse du sang fécal occulte (formation du personnel, équipement, etc.);

- valider des tests de sang fécal occulte plus performants que les tests actuels au gaïac (e. g., tests immunochimiques, automatisés ou non);

- estimer les coûts d'achat de coloscopes additionnels pour satisfaire la demande accrue générée par le dépistage et les coûts de leur remplacement plus hâtif à cause de leur plus grande utilisation;

- estimer la faisabilité de la sigmoïdoscopie dans les centres où la coloscopie n'est pas praticable à grande échelle, ou son remplacement par un lavement baryté à double contraste;

- uniformiser la classification des rapports de pathologie pour préciser les stades des cancers colorectaux au moment des diagnostics et des suivis;

- s'assurer de la compilation des stades des lésions dans le fichier des tumeurs du Québec.

Quelques études de faisabilité ou essais pilotes exigeraient de recourir à des équipes de recherche qui seraient mobilisées pour approfondir différentes dimensions du dépistage du cancer colorectal: modélisations applicables à différentes stratégies, acceptabilité des tests par la population cible, évaluation d'indicateurs intermédiaires et globaux d'efficacité du programme, aspects éthiques, à titre d'exemples. Ces équipes pourraient faire partie des réseaux subventionnés par le Fonds de la recherche en santé du Québec.

La coordination des activités de recherche et d'intervention devrait être confiée à un comité central regroupant toutes les expertises nécessaires à l'exécution des travaux de recherche et à la bonne marche du programme de dépistage. Ce dernier pourrait ainsi être rajusté (ex. groupes d'âge ciblés, nouvelles stratégies de dépistage) au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles données grâce aux évaluations menées en cours d'opération.

ANNEXE A :
LE CANCER COLORECTAL

ANNEXE A : LE CANCER COLORECTAL

L'annexe A aborde les sujets suivants: les manifestations cliniques du cancer colorectal (A.1); rappels anatomique (A.2), histologique (A.3) et terminologique (A.4); évolution vers la malignité ; séquence adénome-carcinome (A.5) et altérations génétiques (A.6). La classification des tumeurs (A.7) et leur traitement (A.8) complètent cette annexe.

Le contenu des sections A.1 à A.7 a été puisé en bonne partie dans trois ouvrages principaux : Cohen et Winawer, 1995 [56]; Statistique Canada et Conseil canadien des registres du cancer, 1996 [262]; et De Vita, Hellman et coll., 1997 [67]. D'autres références ont été ajoutées pour préciser certains aspects d'importance dans un contexte de dépistage.

A.1 Manifestations cliniques

Les signes et les symptômes du cancer colorectal peuvent varier grandement selon la localisation des tumeurs, le stade de leur évolution et les complications résultantes.

Le tableau A.1 résume les principales manifestations cliniques reliées à la présence de tumeurs dans différents segments du gros intestin.

On peut attribuer de façon générale au cancer colorectal les manifestations suivantes: saignement rectal; fatigue et autres symptômes d'anémie; changement récent du transit intestinal; constipation ou diarrhée; diminution du diamètre des selles; douleurs abdominales, chroniques ou aiguës, par obstruction ou perforation.

Aux stades avancés, anorexie et pertes pondérales s'ajoutent aux manifestations déjà énumérées, de même qu'aux manifestations imputables aux métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses.

A.2 Aperçu anatomique

Le gros intestin constitue la partie du tube digestif reliant l'intestin grêle et l'anus. Il comprend le côlon et le rectum. L'intestin grêle n'est pas en continuité directe avec le gros intestin : la jonction est située au-dessus de l'extrémité du gros intestin, qui forme à cet endroit le caecum, sorte de sac ouvert vers le haut et muni d'un prolongement de dimension variée, l'appendice, situé à quelques centimètres sous la jonction de l'intestin grêle et du gros intestin. Le côlon proprement dit commence au-dessus de cette jonction.

Le gros intestin comprend plusieurs segments. Les dimensions de ces segments présentent des variations individuelles étendues [123, 227] : longueurs totales, 95 à 150 cm; côlon ascendant jusqu'à l'anse hépatique, 8 à 20 cm; transverse jusqu'à l'anse splénique, 40 à 80 cm; descendant, 12 à 30 cm; sigmoïde, 15 à 80 cm. La partie droite du côlon abouchée à l'intestin grêle est appelée proximale; l'autre extrémité débouchant sur l'anus est appelée distale. L'anse splénique est souvent le point de partage.

Le rectum constitue le dernier segment du gros intestin et du tube digestif qui se terminent à l'anus. Le rectum, 12 à 15 cm, comprend lui-même deux segments, l'un pelvien, d'environ 10 à 12 cm, et l'autre périénal, d'environ 2 à 3 cm.

Rappelons quelques répercussions qu'entraîne la diminution progressive du calibre du côlon, passant d'environ 8,5 cm au caecum à 2,5 cm dans certaines portions du sigmoïde. Couplée à l'épaississement graduel du contenu intestinal, cette diminution du calibre permet d'expliquer en bonne partie pourquoi des tumeurs de faible dimension peuvent obstruer le côlon distal tandis

Tableau A.1 : Manifestations cliniques des cancers du côlon et du rectum

Localisation des tumeurs	Signes et symptômes
Caractéristiques du côlon droit: Grand diamètre Paroi mince Matières fécales liquides durant le transit dans le côlon droit	Occlusion rare. Fatigue et faiblesse consécutives à une anémie grave. Gêne abdominale vague, du côté droit, après les repas. Découverte d'une masse.
Caractéristiques du côlon gauche: Lumière plus étroite que celle du côlon droit Matières fécales semi-solides	Occlusion intestinale → nausées, vomissements, Douleurs abdominales. occlusion partielle → troubles du transit, souvent caractérisés par l'alternance de constipation et de défécations plus fréquentes que la normale. Selles striées de sang.
Rectum	Passage de sang avec les selles. Évacuation douloureuse et incomplète des selles. Occlusion.

D'après Statistique Canada et Conseil canadien des registres du cancer, 1996 [262]

que des tumeurs beaucoup plus volumineuses ne bloquent pas le côlon proximal.

Les segments du gros intestin ont des origines embryologiques différentes: le caecum et les segments compris jusqu'aux deux tiers proximaux du côlon transverse proviennent de l'intestin moyen de l'embryon; le tiers distal du côlon transverse et les autres segments jusqu'au canal anal supérieur proviennent de l'intestin postérieur de l'embryon [40]. D'autres éléments de différence entre les segments proximaux et distaux seront soulignés à diverses occasions lorsqu'ils ont un impact sur le dépistage. Et pour fins de concision, les différences entre les irrigations sanguine et lymphatique, l'innervation et les fonctions caractéristiques de chaque segment ne sont pas mentionnées.

A.3 Aperçu histologique

Le rappel de certaines caractéristiques histologiques de la paroi du gros intestin vise à faciliter la mise en contexte de plusieurs aspects du cancer colorectal: pathogenèse, classifications des tumeurs selon leur degré de pénétration de cette paroi ou selon le degré d' « envahissement » au-delà de celle-ci et relation avec des taux de survie plus élevés si l'intervention chirurgicale est plus précoce.

La paroi du gros intestin est constituée de quatre couches (appelées aussi tuniques ou feuillets), de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculaire et l'adventice (ou séreuse). La disposition de cette dernière couche varie selon les segments. Ces couches comprennent également des couches intermédiaires, le tout formant une structure reliée aux fonctions du gros intestin, notamment l'absorption aqueuse, la sécrétion de mucus et la propulsion des résidus alimentaires.

La muqueuse est tapissée d'une seule couche de cellules épithéliales cylindriques destinées à l'absorption. De nombreuses cellules caliciformes, source de mucus, s'intercalent dans cette couche. D'autres cellules s'y retrouvent, jouant différents rôles sécrétoires. La muqueuse présente une ondulation serrée formant de nom-

breux replis appelés cryptes. Le renouvellement des cellules épithéliales est régi par un rythme de prolifération de 6 à 8 jours.

Cet épithélium cylindrique simple est retenu par une fine membrane basale et supporté par le tissu conjonctif d'une lamina propria abondamment pourvue de vaisseaux sanguins, de canaux lymphatiques et de fibres nerveuses amyéliniques. Lymphocytes, cellules plasmatiques, histiocytes et autres leucocytes s'y retrouvent. Parmi les lymphocytes, on note la prédominance des cellules de type T. Cette présence cellulaire diversifiée rend parfois difficile à l'examen des spécimens de biopsie la distinction entre une muqueuse normale et une inflammation. En revanche, une muqueuse d'apparence normale à l'endoscopie peut comporter des éléments internes d'anormalité.

Une mince sous-couche musculaire (muscularis) sépare la muqueuse de la sous-muqueuse. Le tissu conjonctif dense qui compose cette sous-muqueuse est doté d'un riche réseau d'artérioles, de veines et de canaux lymphatiques dans lequel s'intercalent des plexus nerveux.

La couche musculaire (muscularis propria) est constituée de sous-couches (longitudinales ou circulaires) de façon à permettre diverses fonctions (distension et constriction).

L'adventice (ou séreuse) recouvre l'ensemble du côlon et présente différentes caractéristiques selon les segments. Dans les endroits où ces segments adhèrent à la paroi abdominale, leur pourtour est entouré du mésothélium péritonéal. La partie rectale est dépourvue de séreuse.

Cet aperçu histologique avait pour objectif de rappeler l'essentiel des structures du gros intestin pouvant être le siège de tumeurs cancéreuses et permettre de mieux visualiser le fondement des classifications qui seront présentées plus loin.

Les spécialistes auront remarqué la brièveté de ce rappel, parfois condensé au point d'omettre certains détails revêtant une importance particulière dans l'explication de la pathogenèse. À titre d'exemple, le flux lymphatique qui chemine autour des segments de l'intestin de façon circulaire, et non longitudinale, expliquerait la forme « en napperon » souvent observée de certaines tumeurs malignes. Par ailleurs, les canaux lymphatiques sont inexistants dans la muqueuse superficielle adjacente à la couche musculaire. Les lésions cancéreuses qui n'envahissent pas cette sous-couche musculaire ne peuvent donc produire de métastases en empruntant les canaux lymphatiques et sont habituellement désignées par les termes dysplasie épithéliale ou carcinome *in situ*, malgré la confusion sémantique qui peut en résulter, le terme « cancer » étant réservé aux lésions plus profondes capables d'éventuelles métastases.

A.4 Quelques précisions terminologiques

La prudence s'impose à la lecture d'études décrivant des lésions colorectales lorsqu'elles sont publiées sans définition explicite de la nomenclature utilisée. Il a été jugé utile, à titre d'exemples, de citer quelques mises en garde sur l'utilisation des termes dysplasie et carcinome *in situ* [227] : les définitions recommandées des termes « dysplasie » et « carcinome *in situ* » suivent ci-dessous, bien qu'elles ne fassent pas l'unanimité [108].

> *Carcinome in situ* – « Du point de vue histopathologique, cette expression décrit généralement un processus néoplasique assorti d'anomalies cytologiques qui évoquent le carcinome, mais sans altération de la membrane basale qui entoure l'épithélium ni signe d'extension au stroma conjonctif. Quoique le côlon et le rectum ne fassent pas exception, on ne leur applique plus cette terminologie, car dans leur cas, de telles lésions ne posent aucun risque d'évolution maligne (for-

mation de métastases) si elles sont excisées complètement, puisqu'aucun envahissement lymphatique n'est possible. Donc, il n'est pas justifié de dire que les malades présentant ce type de tumeur sont atteints d'un « carcinome ». Beaucoup de pathologistes classent ces lésions bénignes dans la catégorie diagnostique des tumeurs à dysplasie de degré élevé ou grave. »

Dysplasie - Ce terme est souvent une source de confusion. « La dysplasie désigne le degré d'anomalie, principalement nucléaire, des cellules néoplasiques. On distingue soit deux degrés (faible et élevé), soit trois degrés (faible, modéré et grave) de dysplasie. Par définition, tout adénome présente au moins un faible degré de dysplasie - qui permet de reconnaître son caractère néoplasique. La dysplasie grave ou de degré élevé est caractérisée par des transformations nucléaires se manifestant dans toute l'épaisseur du compartiment épithélial ou par l'apparition d'une architecture complexe (telle qu'un encombrement glandulaire) que les pathologistes classent selon des critères variables. Le risque de transformation en adénocarcinome est d'autant plus grand que le degré de dysplasie est élevé. »

Notons que dans les parutions québécoises récentes, on tient compte de ces distinctions en ce qui a trait au cancer colorectal [29]. Des précisions terminologiques ne seront apportées qu'à la description des états pathologiques à des fins de classification, pour éviter notamment la confusion dans l'interprétation des données de survie selon les stades des tumeurs.

A.5 Séquence adénome-carcinome

Les adénomes prennent naissance dans les cellules épithéliales des cryptes de la muqueuse intestinale. Ce sont des néoplasmes, dysplasiques par définition à cause de leur différentiation anormale. Leur forme et leur structure sont variées: rondes et polypoïdes (sessiles), ou plus allongées et munies d'une tige (pédicule), ou encore moins fréquemment, aplaties c'est-à-dire à peine surélevées ou même renfoncées.
Au plan morphologique, on distingue les adénomes tubulaires (majoritaires, 80 à 86 %), les tubulovilleux (8 à 16 %) et les villeux (plus rares, 3 à 16 %). Au plan histologique, la structure villeuse est présente dans les trois formes, son pourcentage variant de l'une à l'autre: les adénomes tubuleux renferment de 0 à 25 % de constituants villeux; les tubulovilleux, de 25 à 75 % et les villeux eux-mêmes, de 75 à 100 % (O' Brien et coll., 1990 [206], d'après [56]).

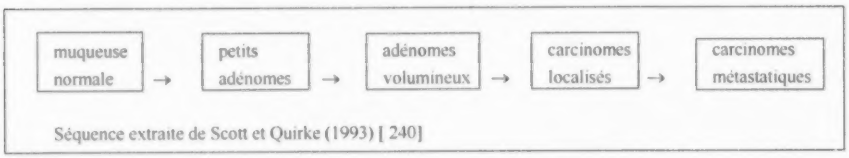
La taille des adénomes est petite (≤ 0,5 cm), moyenne (0,5 à 1,0 cm) ou grande (≥ 1 cm).

Bien souvent, les adénomes sont appelés simplement « polypes », même si ce terme désigne aussi d'autres lésions non néoplasiques: les polypes du gros intestin sont en effet de différentes natures. La plupart sont des adénomes (67 %), mais on dénombre aussi des polypes hyperplasiques (11 %) et une troisième classe (22 %) qui regroupe des polypes variés: muqueux, inflammatoires, juvéniles, etc. (O'Brien et coll., 1990 [206], d'après [303]).

De façon générale, le diamètre des polypes sert d'indicateur de malignité: près de la moitié des polypes dont le diamètre est supérieur à 2 cm renferment des cellules malignes. Ainsi, bien que la présence d'un polype adénomateux ne doive pas nécessairement précéder la survenue d'un cancer ou coïncider avec celle-ci, cette séquence serait cinq fois plus fréquente que la survenue d'un cancer sans cet élément annonciateur.

Il semble que la progression d'un polype en cancer soit lente et qu'elle puisse être mesurée en années plutôt qu'en mois. Muto et coll. [197] décrivaient une progression des tumeurs de stade prémalins en tumeurs malignes d'une durée de 5 à

Figure A.2 : La séquence adénome-carcinome



Séquence extraite de Scott et Quirke (1993) [240]

10 ans, pour plusieurs individus atteints d'adénomes prouvés histologiquement.

Figiel et coll. [87] ont observé qu'une tumeur polypoïde de 1 cm pouvait devenir un carcinome en 2 à 5 ans et Stryker et coll. [267] ont constaté que le risque cumulatif de développer un cancer au site d'un polype de ≥ 1 cm était de 2,5 % à 5 ans, de 8 % à 10 ans et de 24 % à 20 ans après le diagnostic.

La séquence adénome-carcinome décrite à la figure A.2 demeure à l'heure actuelle le modèle le plus largement accepté pour expliquer la carcinogenèse dans le côlon et le rectum. Cette séquence s'appuie notamment sur les observations suivantes :

- le risque de cancer colorectal dans une population est relié à la prévalence des adénomes colorectaux dans cette population;
- l'examen de nombreux spécimens prélevés par polypectomie révèle des états pathologiques avancés tels que des dysplasies graves et des carcinomes invasifs et focalisés;
- adénomes et carcinomes sont fortement jumelés et des adénomes bénins sont contigus aux carcinomes réséqués;
- le modèle contribue à expliquer l'histoire naturelle de prédispositions héréditaires au cancer colorectal;
- la polypectomie diminue le risque de cancer colorectal [56].

Ce modèle fondé sur la transformation graduelle d'adénomes en carcinomes n'a pas été contredit à ce jour. On lui a toutefois reproché d'être incomplet, car des adénocarcinomes petits ou minuscules, nonpolypoïdes et invasifs, ont été identifiés en l'absence d'adénomes contigus. La carcinogenèse pourrait ainsi survenir « *de novo* » [247].

Des auteurs ont tenté de quantifier l'importance relative de ces deux voies en dénombrant le contenu adénomateux de spécimens excisés de cancers colorectaux [30]. Ils concluent en la présence de deux types de cancers colorectaux, l'un de type envahissant qui se développerait *de novo* et pourrait expliquer jusqu'à 40 % des cas; l'autre, de type exophytique qui correspondrait principalement à la séquence adénome-carcinome.

L'American Gastroenterological Association (AGA) classe la question de l'origine *de novo* parmi les sujets de recherche [311]. Malgré l'identification de cancers *de novo* en Europe (par exemple, en France [30], en Allemagne [266] et au Japon [121, 122, 159], on débat en Amérique si la théorie *de novo* peut expliquer l'existence encore incertaine des adénomes et des carcinomes planes [58, 208]. Ceux-ci semblent être désormais reconnus au Royaume-Uni [95, 119].

À défaut de documentation probante sur la théorie *de novo*, cette question ne sera pas approfondie, malgré son impact potentiel sur les stratégies de dépistage. En effet, quelques modèles mathématiques font varier les pourcentages de survenue des cancers *de novo* dans l'estimation de

l'efficacité de différentes stratégies de dépistage (se référer à l'annexe C).

A.6 ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES

Autant la plupart des carcinomes colorectaux proviennent d'adénomes ayant subi plusieurs transformations morphologiques, autant ces transformations traduisent des modifications génétiques. Selon Vogelstein et Fearon [289], la somme des altérations génétiques serait plus importante que l'ordre d'apparition de ces altérations [279]. D'autres auteurs comparent la fréquence des modifications mesurables dans les adénomes et les carcinomes (e. g., gènes de suppression des tumeurs et oncogènes) et concluent en la préséance de l'ordonnancement des altérations dans les adénomes lors de leur transformation en carcinomes [240].

Ainsi, la perte du locus DCC (*deleted in colorectal cancer*) sur le chromosome 18q s'observe dans 75 % des carcinomes et seulement 11 % des adénomes comportent une perte d'allèle. La mutation du gène de la protéine p53 affiche la même distribution, contrairement aux mutations APC (*adenomatous polyposous coli*), MCC (*mutated in colon cancer*) et c-ras qui sont également réparties entre les tumeurs prémalignes et malignes. Dans ces conditions, la notion que la cumulation prône sur l'ordre des altérations relèverait des cas d'exception [83, 240]. Le tableau A.3 de la page suivante illustre la séquence des mutations dans la transformation adénome-carcinome.

Quoi qu'il en soit, la différence entre les adénomes prémalins et les carcinomes est frappante en ce qui concerne les mutations de la p53 et les délétions sur les 17p et les 18q. Elle ne peut être tout simplement ignorée dans l'explication des transformations génétiques ou héréditaires qui régissent la genèse des cancers colorectaux.

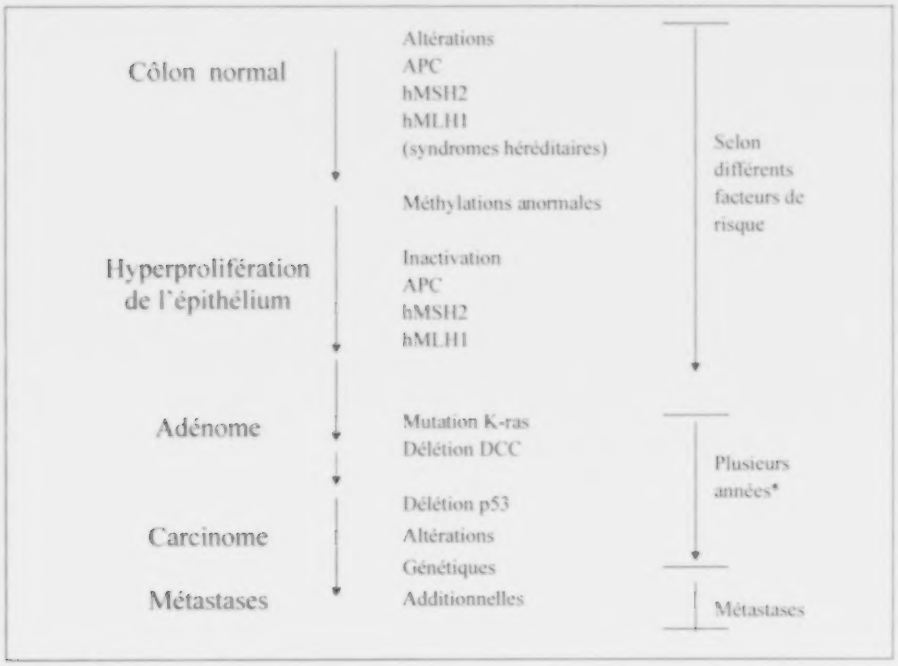
La différence entre les maillons constitutifs de la chaîne adénome-carcinome sert également à comparer les tumeurs entre elles selon leur localisation: les proximales montrent moins de délétions de la p53, contrastant avec l'omniprésence de ces délétions dans les distales [40, 123]. Dans cette foulée, d'autres auteurs ont colligé de nombreux éléments de différences entre les parties proximale et distale du côlon [190, 212]. Ils concluent que ces parties sont distinctes et que le comportement des tumeurs malignes de chacune est également distinct, même si cette distinction n'est pas absolue et que certaines caractéristiques puissent se chevaucher.

Les caractéristiques génétiques des carcinomes colorectaux aident à circonscrire les différences entre les formes héréditaires et la forme dite sporadique [79, 257]. Le cancer colorectal héréditaire nonpolyposique (CCHNP) est une maladie autosomique qui représente le facteur de risque génétique le plus commun, étant à l'origine de 4 à 6 % de tous les cancers colorectaux [23].

Les deux tiers des cancers sporadiques sont aneuploïdes; les cancers héréditaires nonpolyposiques sont diploïdes dans cette même proportion, et le pronostic en présence de tumeurs diploïdes semble plus favorable. D'autres caractéristiques génétiques servent aussi au pronostic : la prévalence de métastases distales est supérieure dans les tumeurs où s'observe la délétion du gène DCC au moment de l'intervention chirurgicale.

D'autres altérations génétiques caractérisent tout autant la polypose adénomateuse familiale (PAF) en anglais: FAP (*Familial Adenomatous Polyposis*), un trait autosomique dominant, qui expliquerait jusqu'à 1 % de tous les cancers colorectaux. Les gènes PAF sont portés par les chromosomes 5q. La perte d'un allèle, une mutation, ou les deux à la fois, faciliterait la carcinogenèse. La perte du caractère hétérozygote de gènes des chromosomes 5, 14, 17, 18 et 22 a été

Tableau A.3 : Transformation adénome-carcinome et altérations génétiques (d'après Toribara et Sleisenger, 1995 [279])



* [112, 139, 144, 179]

Tableau A.4 : Classification des tumeurs primaires malignes du gros intestin (Organisation mondiale de la santé [193])

Tumeurs épithéliales
- Adénocarcinomes
- Adénocarcinomes mucineux
- Adénocarcinomes à cellules en bagues
- Carcinomes squameux
- Carcinomes adénosquameux
- Carcinomes non classifiés

Tumeurs carcinoïdes
- Argentaffines
- Nonargentaffines
- Composites

Tumeurs non épithéliales
- Leiomyosarcomes
- Autres

Néoplasmes hématopoïétiques et lymphoïdes
Non classifiés

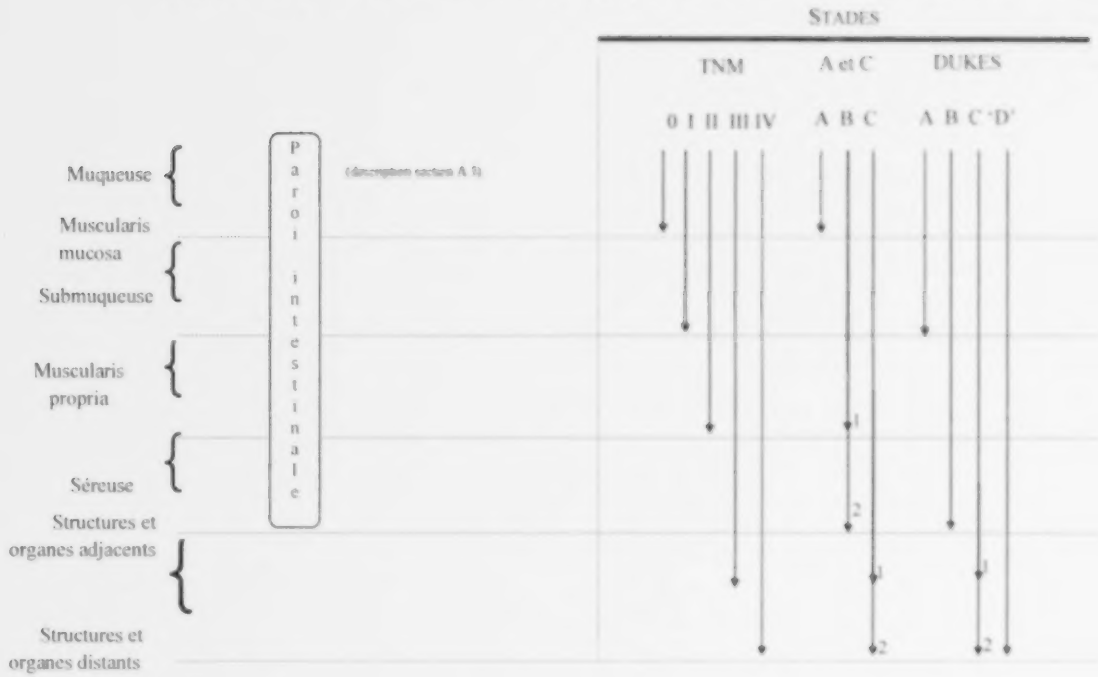
Tableau A.5 : Stades des systèmes de classification

Stade	**Dukes [72, 73]**
A	Tumeur envahissant la tunique musculaire, mais ne s'étendant pas au-delà
B	Tumeur s'étendant au-delà de la tunique musculaire, mais pas nécessairement au travers de la séreuse
C_1	Extension de la tumeur aux ganglions lymphatiques régionaux
C_2	Extension de la tumeur aux ganglions lymphatiques régionaux et au ganglion mésentérique situé au point de ligature des vaisseaux sanguins
D	Présence de métastases distantes [283]
Stade	**Astler et Coller (A et C) [17]**
A	Tumeur confinée à la muqueuse
B_1	Tumeur envahissant la tunique musculaire, mais ne s'étendant pas au-delà
B_2	Tumeurs s'étendant au-delà de la tunique musculaire et pénétrant au travers de la séreuse
C_1	B_1 avec envahissement ganglionnaire
C_2	B_2 avec envahissement ganglionnaire
Éléments des Stades	**TNM [286]**
T1	Envahissement de la sous-muqueuse
T2	Envahissement de la tunique musculaire
T3	Envahissement au travers de la tunique musculaire jusqu'à la sous-séreuse ou jusqu'aux tissus épi-coliques ou épi-rectaux non péritonisés
T4	Envahissement du péritoine viscéral, ou des organes ou tissus adjacents0
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions épi-coliques ou épi-rectaux
N2	Métastases dans au moins 4 ganglions lymphatiques
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques situés le long d'un tronc vasculaire important
M0	Pas de métastases distants
M1	Métastases distants à n'importe quel siège
Stades	
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0 ou T2, N0, M0
II	T3, N0, M0 ou T4, N0, M0
III	N'importe quel T, n'importe quel N, M0
IV	N'importe quel T, n'importe quel N, M

documentée dans les carcinomes de malades souffrant de PAF, ce qui a aussi été observé dans les cas de cancers sans polypose. Les gènes suppresseurs de tumeurs pourraient ainsi être situés sur les chromosomes énumérés ci-dessus. Cette distribution laisse penser que les atteintes génétiques menant à la carcinogenèse doivent se situer sur plus d'un locus.

Les cancers de type héréditaire ou reliés à des antécédents familiaux expliqueraient de nos jours jusqu'à 20 ou 30 % de l'ensemble des cancers colorectaux, les autres étant qualifiés de

Figure A.6 : Critères de classification appliqués aux structures du gros intestin



« sporadiques » (se référer à la section 3). À cause de la reconnaissance grandissante de l'importance des cancers héréditaires ou familiaux, ces cancers ne seraient pas inclus dans une stratégie de dépistage systématique: le syndrome de polypose familiale et le syndrome du cancer colo- rectal héréditaire non polyposique feront l'objet d'un rapport préparé par le groupe de travail sur les maladies génétiques mis sur pied par le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé*.

A.7 CLASSIFICATIONS DES CANCERS DU CÔLON ET DU RECTUM

A.7.1 Classification macroscopique

Environ les deux tiers des tumeurs sont de type ulcéré, les autres étant de type exophytique. On observe ce dernier type davantage du côté droit, notamment dans le caecum, à l'intérieur de la lumière, le long de la paroi. Du côté gauche, les tumeurs s'imbriquent plutôt dans la paroi en suivant le contour des canaux lymphatiques circulaires.

A.7.2 Classification histologique

L'Organisation mondiale de la santé a publié une classification des tumeurs selon leur origine cellulaire et leurs caractéristiques histologiques [193]. Elle est présentée au tableau A.4.

Cette énumération sommaire sert à illustrer la diversité des structures observées: leurs caractéristiques morphologiques et leurs propriétés moléculaires ou biologiques seront rappelées au besoin.

A.7.3. Classification chirurgicale (selon la pénétration ou l'« envahissement » tissulaire)

L'intérêt de classifier les cancers selon leur degré de pénétration ou d'« envahissement » des tissus environnants demeure soutenu depuis plus d'une soixantaine d'années. Ces classifications visent à définir des éléments prévisionnels de survie. Cet intérêt toujours d'actualité a mené au cours des années à la publication de diverses grilles de classification, ce qui n'a pas été sans apporter plusieurs éléments de confusion qui ne sont pas encore tout à fait dissipés.

De la classification initiale [72], d'abord conçue pour les cancers du rectum, puis appliquée à ceux du côlon [73], jusqu'à celle de l'Union internationale contre le cancer diffusée en 1987 [286], les grilles ont tenté de concilier diverses difficultés d'application (ex. nombre des nodules lymphatiques touchés et pronostic de survie).

Le tableau A.5 décrit sommairement les stades des systèmes de classification les plus cités (Dukes, 1932 et 1939 [73, 74]; Astler et Coller, 1954 [17]; Union internationale contre le cancer, 1987 [286]; tirés de Statistique Canada et Conseil canadien des registres du cancer, 1996 [262].

La figure A.6 illustre les critères de classification appliqués aux structures du gros intestin ([86] d'après [56], [262]). Les sous-stades du système de Dukes ont été fusionnés pour les fins de l'illustration.

En définitive, quels que soient les avantages ou les inconvénients de ces grilles de classification, elles ont permis de mettre en évidence que l'intervention chirurgicale pratiquée aux premiers stades d'évolution des cancers du côlon et du rectum est garante d'une survie après 5 ans qui se chiffre entre 85 et 95 %. La survie au delà de 5 ans suscite également un intérêt en regard des moyens de suivi mis en oeuvre pour prévenir les rechutes [21, 39].

Au Québec, les taux relatifs de survie globale après 5 ans atteignent 53 % chez la femme et 52 % chez l'homme, occupant le troisième rang parmi les taux de survie les plus élevés du monde occidental [210]. Les registres ne permettent cependant pas à l'heure actuelle de compiler la survie en fonction des stades au moment du diagnostic (selon une communication personnelle de M. Beaupré, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1998).

A.7.4 Standardisation des classifications

La classification des lésions malignes selon leurs stades et celle des lésions prémalignes selon leur potentiel de transformation en carcinomes revêt une grande importance à plusieurs égards. Pour les lésions malignes, la justesse de la classification est un élément à la fois pronostique de survie (section 4.2) et décisionnel quant aux thérapies adjuvantes ou palliatives (section A.8). Pour les lésions prémalignes, elle est l'élément déclencheur du processus de suivi préventif de récidives par endoscopie périodique.

Or, le contenu des rapports histopathologiques fait l'objet de réflexion quant à différents besoins de standardisation [143]. Cette réflexion traduit des préoccupations déjà exprimées par la proposition d'un protocole d'examen des spécimens provenant de patients souffrant de carcinomes colorectaux [124].

Le besoin en uniformisation des critères de classification se manifeste à l'échelon intercontinental puisque des différences marquées ont été observées lorsque des pathologistes occidentaux et japonais ont examiné les mêmes spécimens [237]. Ces auteurs concluent que la différence entre les critères de classification pourrait expliquer l'incidence relativement plus élevée des carcinomes colorectaux de stades précoces dé-

tectés au Japon. On admettra d'emblée l'importance de la standardisation des critères de classification des tumeurs dans un contexte de dépistage et de comparaison de la performance de différents tests.

Si les mêmes arguments sur l'importance de la classification des polypes peuvent être évoqués pour l'ensemble de cette problématique [63], la classification selon la dimension doit être soulignée. En effet, non seulement la composition histopathologique est-elle déterminante, mais aussi la taille (section A.5), le seuil de 1 cm étant crucial. Des besoins de standardisation ont été exprimés [239]. Ces auteurs concluent que la mesure de la taille des polypes par endoscopie se révélait moins fiable que celle des pathologistes et que ces derniers devraient être privilégiés pour cette mesure.

A.8 Traitement et suivi des cas de cancers colorectaux

Les publications sur le sujet sont abondantes et dépassent le cadre du présent document. Seules les pratiques québécoises courantes ont été considérées (selon une communication personnelle du D[r] Ginette Martin, chirurgienne-oncologue, CHUM (Pavillon Notre-Dame), 1997; [145, 168]). Le traitement des cancers colorectaux est essentiellement chirurgical et consiste en l'exérèse des tumeurs. Ce sera la seule intervention s'il s'agit de tumeurs de stades précoces. Dans les cas plus avancés, radiothérapie et chimiothérapie peuvent s'ajouter. La conduite tenue devant un test positif de sang fécal occulte ou une manifestation clinique signalant une éventuelle lésion colorectale commence souvent par une formule sanguine complète pour documenter notamment le risque d'anémie. Sigmoïdoscopie puis lavement baryté et(ou) coloscopie comprenant au besoin biopsie ou polypectomie compléteront l'exploration.
En présence d'une lésion maligne confirmée (biopsie) ou soupçonnée (par sa taille), un bilan d'extension à distance sera effectué. Radiographie du poumon et(ou) échographie abdominale sont habituellement suffisantes pour le côlon. Pour le rectum ou lorsque l'échographie n'est pas concluante, une tomographie axiale sera effectuée. Le test du CEA et d'autres analyses de laboratoire (électrolytes, enzymes, etc.) ainsi que des consultations en anesthésie, cardiologie ou autre, le cas échéant, compléteront le bilan préopératoire.

Après la chirurgie, les stades I et II des tumeurs du côlon ne font pas l'objet d'une thérapie adjuvante et les patients sont suivis en externe: aux trois mois pour la première année, aux six mois pour les deux autres années et annuellement par la suite. Les stades III seront soumis à une chimiothérapie adjuvante pendant un an (5 Fluorouracil et Levamisol, 48 semaines). Pour les stades IV, les traitements ont une visée palliative et comprennent également la chimiothérapie.

Après la chirurgie des cancers du rectum, les stades II et III recevront une radiothérapie locale pendant 6 semaines et une chimiothérapie pendant 48 semaines (5-Fluorouracil et Leucovorin). Les stades IV recevront les mêmes traitements palliatifs que les cancers du côlon, avec l'ajout de la radiothérapie.

Coloscopie, échographie, radiographie pulmonaire et formule sanguine complète avec bilan hépatique et test du CEA font partie du suivi annuel, les patients avec chimiothérapie ayant une formule sanguine complète effectuée chaque semaine la première année.

Différentes modalités de suivi des patients après exérèse de tumeurs malignes colorectales ont un impact direct sur les coûts pour le système de santé. Un document descriptif des modalités de suivi et de leur efficacité ainsi qu'un autre sur les techniques d'imagerie du cancer colorectal ont été présentés au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* [186, 187]. Il en ressort

qu'une imagerie ou qu'un suivi intense aux intervalles rapprochés permettent de déceler plus ra-pidement les rechutes, mais n'augmente pas la survie.

Le facteur de risque le plus prédictif de rechute sous forme de carcinomes métachrones serait la présence d'adénomes ou de carcinomes synchrones lors de la première intervention chirurgicale, de sorte que le suivi pourrait être limité à la coloscopie chez les patients porteurs de lésions synchrones [319].

ANNEXE B :
TESTS DE DÉPISTAGE

ANNEXE B : TESTS DE DÉPISTAGE

La présente annexe rappelle d'abord brièvement les conditions requises pour qu'une maladie puisse faire l'objet d'un dépistage (section B.1). Elle regroupe ensuite les tests pouvant servir à la fois au dépistage et au diagnostic du cancer colorectal (sections B.2 à B.6).

B.1 CONDITIONS D'UN DÉPISTAGE

Le dépistage d'une maladie dans une population consiste à examiner des personnes asymptomatiques en vue de distinguer entre celles qui sont atteintes de la maladie avant sa manifestation et celles qui ne le seraient pas ou, comme dans le cas du cancer colorectal, portent des précurseurs de carcinomes tels que les polypes adénomateux. L'objectif de diminuer la morbidité et la mortalité repose sur le traitement précoce des lésions dépistées.

Les caractéristiques générales des maladies qui se révèlent propices au dépistage ont été décrites par Morrison [192] et résumées par Weinberg et Strom [301] :

- la prévalence de la maladie dans la population cible doit être élevée;
- la maladie doit présenter des stades précliniques, décelables avant la manifestation de signes et de symptômes. Idéalement, la phase préclinique est de longue durée;
- le traitement précoce de la maladie doit être plus avantageux que le traitement tardif;
- les taux attendus de mortalité ou de morbidité grave parmi les cas non dépistés doivent être élevés et le traitement précoce des cas dépistés doit diminuer ces taux de façon marquée;
- les tests de dépistage doivent être sensibles et spécifiques;
- les tests doivent être faciles d'utilisation et pratiquement sans risque ni inconfort. Ils doivent en outre susciter un intérêt dans la population cible de sorte que le dépistage puisse être effectué de façon efficace et économique.

Si le cancer colorectal satisfait aux quatre premières conditions, les deux dernières restent problématiques.

Les tests simples comme la mise en évidence de sang occulte dans les selles, moyennement acceptables (la participation n'est jamais gagnée d'avance: section 6) et peu coûteux, ont une sensibilité et une spécificité faibles comparativement à d'autres tests plus performants. Ces derniers peuvent allier dépistage, diagnostic et traitement, comme la coloscopie, mais leur applicabilité à grande échelle soulève de nombreuses questions.

L'issue du dépistage doit aussi être définie: types d'adénomes, stades des carcinomes et complications éventuelles. Néoplasie combinée ou cancer seul sont des paramètres souvent confondus dans les publications. Les prochains paragraphes décriront les tests de dépistage appliqués au cancer colorectal et tenteront d'apporter des réponses aux questions sur leur performance.

B.2 LES TESTS

B.2.1 Toucher rectal

Utilisé depuis des décennies et recommandé par certains organismes comme l'*American Society for Colon and Rectal Surgeons* [14] et l'Organisation Mondiale de la Santé [313], le toucher rectal ne permet d'explorer qu'environ 60 % du rectum et ne peut atteindre qu'entre 5 et 10 % de l'ensemble des cancers colorectaux. Une étude cas-témoins sur l'efficacité du toucher rectal à prévenir la mortalité par cancer rectal n'a

pas été concluante malgré un léger effet positif [126]. L'*American Cancer Society* a récemment révisé ses recommandations quant à la fréquence du toucher rectal : d'annuel, l'examen devient complémentaire soit à une sigmoïdoscopie aux 5 ans, soit à une coloscopie aux 10 ans [10]. Un groupe d'experts mandaté par l'*Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)* et l'*American Gastroenterological Association (AGA)* ne fait pas mention du toucher rectal dans ses recommandations [311].

Un test de sang occulte pourrait être effectué s'il y a présence de selles dans le rectum. Cette pratique ne procure cependant qu'un seul spécimen alors que l'échantillonnage pour révéler la présence de sang fécal occulte requiert plus d'un prélèvement à cause de l'intermittence du saignement des lésions néoplasiques, comme en feront état les sections suivantes. Certains auteurs soutiennent que le prélèvement d'échantillons de selles lors d'un toucher rectal ne serait utilisable que dans moins de la moitié des cas [4, 84].

B.2.2 Analyse d'excreta ou de sécrétions

La mise en évidence de sang occulte dans les selles a fait l'objet de plusieurs centaines d'études.

D'autres études ont porté sur des produits de sécrétion, les mucines colorectales à titre d'exemple. Moins nombreuses et apparemment ignorées aux États-Unis, quelques publications portent à penser qu'il serait intéressant, sinon de reconsidérer l'approche actuelle (sang dans les selles), du moins de la compléter.

B.2.2.1 Sang fécal occulte

L'utilité et surtout, la fiabilité, de la mise en évidence de sang occulte dans les selles demeure une question débattue depuis la parution des travaux de Greegor sur la détection de cancers colorectaux asymptomatiques [110].

Bien que la recherche de sang dans les selles ait été pratiquée avant cette date, les techniques d'analyse étaient laborieuses (transport des selles par les patients et manipulations subséquentes par les techniciens) et souvent peu reproductibles (instabilité des réactifs, absence de procédures d'assurance-qualité dans les laboratoires, etc.).

L'une des innovations de Greegor [110] a consisté à favoriser l'emploi généralisé de prélèvements de selles effectués par les patients. Les prélèvements sont déposés sur des plaquettes conçues pour être expédiées par la poste ou apportées au laboratoire par les patients. Ces plaquettes pouvaient alors être analysées dans des conditions plus facilement reproductibles. Notons que certaines trousses d'analyse peuvent être utilisées dans le cabinet du médecin.

Trente ans après la publication de Greegor [110], les connaissances acquises sur les pathologies cibles permettent de mieux apprécier, de façon encore incomplète et sujette à débat, la performance réelle des tests de mise en évidence de sang dans les selles à des fins de dépistage du cancer colorectal dans une population asymptomatique.

Rappelons que la présence de sang fécal n'est pas en elle-même un indicateur de néoplasie [153]. La mise en évidence d'adénomes ou de carcinomes par la révélation de sang dans les selles constitue en effet une approche indirecte, car ces lésions ne saignent pas obligatoirement. Ce sont le degré de vascularisation et le volume des néoplasmes ainsi que les propriétés abrasives des matières fécales qui favoriseront le saignement lors du transit intestinal.

Aux volumes tumoraux correspondant à des stades précoces guérissables, les polypes adénomateux et les carcinomes localisés dans le caecum et le côlon ascendant bénéficieraient d'un environnement peu propice à la provocation de sai-

gnement: la nature liquide des selles dans ces segments, la lumière intestinale d'un diamètre nettement supérieur et, parfois aussi, la configuration même des tumeurs proximales souvent plus allongées le long de la paroi et moins protubérantes que les tumeurs distales [287].

La nature des épreuves chimiques utilisées pour l'appréciation du sang dans les selles joue également un rôle d'importance dans l'applicabilité de ces tests à des fins de dépistage massif dans une population.

L'analyse du sang dans les selles fait appel à des techniques analytiques reliées soit à certaines propriétés catalytiques de l'hémoglobine, soit à la mise en évidence de sa présence ou de l'un ou l'autre de ses constituants par des réactions immunologiques ou immunochimiques.

a) Tests au gaïac

L'hémoglobine peut catalyser l'oxydation du gaïac, une résine extraite d'arbres tropicaux, et entraîner un changement de coloration caractéristique. D'autres substances d'origine alimentaire ou médicamenteuse peuvent provoquer un changement de coloration équivalent à celui de l'hémoglobine fécale ou bloquer ce changement. Voici quelques exemples d'interférences menant à des faux positifs quant aux néoplasmes: viandes rouges, navets, raiforts, agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; d'autres menant à des faux négatifs: agents antioxydants tels que la vitamine C [312].

Pour ces raisons, on recommande aux personnes devant subir un test de dépistage du sang occulte dans les selles de suivre pendant quelques jours un régime alimentaire dont les composantes sont dépourvues d'activité péroxydasique et d'autres propriétés pouvant interférer avec le test (médicaments, etc.). Ce régime, qui varie selon les auteurs, est également composé d'éléments riches en fibres non digestibles pouvant servir d'abrasif et favoriser le saignement des néoplasmes suffisamment volumineux et vascularisés [226]. Ces auteurs ont également étudié l'effet de restrictions alimentaires sur les résultats d'un second test effectué à la suite d'un premier test positif [225] : une diminution de la sensibilité (de 57,2 à 53,6 %) s'accompagne d'une diminution marquée du coût par cancer détecté imputable aux tests diagnostiques subséquents (de près du double).

Outre les interférences alimentaires ou médicamenteuses (positives ou négatives), divers états non malins de l'appareil digestif peuvent donner un résultat positif: épistaxis, saignements des gencives, lésions aux parties supérieures du tractus gastro-intestinal, hémorroïdes, etc.

En l'absence d'interférences physiologiques ou pathologiques, la détermination de l'activité péroxydasique révélant du sang occulte dans les selles par le test du gaïac peut inférer la présence de néoplasmes colorectaux lorsque les saignements sont de 10 à 20 fois supérieurs aux saignements observés chez des sujets sains. De façon générale, la perte de sang fécal doit être supérieure à 10 mL/jour pour observer un résultat positif, au moins la moitié du temps [4].

La dégradation de l'hémoglobine par la flore bactérienne, couplée aux conditions moins favorables de saignement dans certains segments du gros intestin, ferait en sorte que les tumeurs ne seraient pas sujettes à saigner de la même façon: des auteurs ont observé que les cancers localisés dans les segments descendant et sigmoïde seraient nettement mieux détectés que ceux des segments droit et rectal chez des sujets asymptomatiques [274].

Par contre, chez des patients atteints d'un cancer colorectal documenté (et vraisemblablement plus avancé), les tests positifs seraient plus élevés pour les tumeurs localisées à droite plutôt qu'à gauche [65, 177, 256]. Plus récemment, d'autres

auteurs n'ont pas observé cette compartimentation de la performance des tests chez des sujets nouvellement diagnostiqués [260] ou asymptomatiques [9].

Launoy, Smith et coll. [165] ouvrent une piste de conciliation en évitant les lacunes des calculs habituels de sensibilité qui ne prennent pas en considération le temps de séjour moyen (TSM) des lésions selon leur localisation. Sans le TSM, la sensibilité de leurs tests de sang fécal pour les lésions rectales a été la plus faible, et la plus élevée a été celle pour les lésions du côlon distal, suivie de celle des lésions du côlon proximal. Ceci rejoint les résultats de Thomas, Pye et coll. [274] : la sensibilité pour les lésions du côlon distal était la plus élevée et celle pour les lésions rectales, la plus faible.

Avec des TSM estimés entre 4,5 et 5 ans pour l'ensemble des lésions malignes colorectales et dont les subdivisions temporelles seraient de 3,5 ans pour le côlon proximal, de 6,4 ans pour le côlon distal et de 2,6 ans pour les lésions rectales, les sensibilités se sont rapprochées, celle pour le côlon proximal étant légèrement plus élevée. La méthode habituelle de calcul aurait engendré une surestimation de la sensibilité pour les cancers du côlon distal à cause de leur TSM nettement prolongé.

Launoy et coll. [165] juxtaposent leurs estimations aux résultats de l'essai comparatif randomisé de Kronborg et coll. [156] pour qui la diminution de la mortalité a été moindre dans les cas de cancers du rectum et du sigmoïde que pour les cancers proximaux. Il faudrait toutefois relater ces rapprochements de façon plus détaillée, à la lumière des taux de positivité plus élevés tels qu'observés dans les cas de cancers du sigmoïde, suivis de ceux du rectum, puis du caecum et du côlon ascendant [255] et concilier ces données à celles de la mortalité [156].

La capacité des tests au gaïac à détecter des polypes adénomateux est moindre que leur capacité de mise en évidence des carcinomes. Des données comparatives seront présentées plus loin, après la description qualitative d'autres techniques servant à l'analyse du sang dans les selles comme indicateur de néoplasmes.

Avant de mentionner ces autres tests, signalons une situation quelque peu ambiguë qui prévaut depuis quelques années avec les tests au gaïac, particulièrement depuis la publication du premier essai clinique comparatif randomisé réalisé sur des volontaires et démontrant l'efficacité du test du sang fécal occulte à diminuer la mortalité dans une population [181] : il s'agit de la réhydratation des échantillons de selles avant le développement de la coloration, ce qui a pour effet d'augmenter le nombre de résultats positifs.

Dans l'étude de Mandel [181], le taux de positivité passa de 2,4 % pour des échantillons non réhydratés à 9,8 % pour des échantillons réhydratés; la sensibilité passa de 81 à 92 %, mais la valeur prédictive des résultats positifs diminua de 5,6 à 2,2 %, ce qui se traduisit par une baisse de la spécificité: 90 % avec réhydratation, comparée à 98 % sans réhydratation.

On peut estimer l'impact pratique de cette augmentation du nombre de résultats positifs par la réhydratation. Calculé par Lush [173], un exemple comparatif illustre les différences entraînées par cette baisse de spécificité. Supposant 100 000 tests de sang fécal occulte non réhydratés dont la spécificité est de 98 %, on obtiendrait 98 000 résultats négatifs et 2 000 positifs dont 800 vrais positifs pour polypes ou cancers et 1 200 faux positifs. Avec une réhydratation, la spécificité passe à 90 % et les 100 000 tests livreraient 90 000 résultats négatifs ainsi que 10 000 positifs dont 3 000 vrais positifs et 7 000 faux positifs. Puisqu'un résultat positif entraîne une procédure diagnostique par endoscopie (coloscopie) ou radiologie (lavement baryté), la

réhydratation entraînerait ainsi près de six fois plus de procédures diagnostiques qui s'avéreront inutiles et qui ne sont pas dépourvues de complications (hémorragies, perforations, etc.).

Notons que depuis la parution des résultats de Mandel, Bond et coll. [181] en 1993, le principal fournisseur des trousses au gaïac (SmithKline Diagnostics Inc.) a incorporé dans ses produits une notice enjoignant les utilisateurs à ne pas réhydrater les plaquettes avant le développement de la coloration.

b) Autres tests (non gaïac)

Les techniques immunologiques révélant diverses constituantes de l'hémoglobine humaine sont moins sujettes aux interférences décrites précédemment. Par contre, elles réagissent à des concentrations très faibles d'hémoglobine, menant à de nombreux résultats qu'il faudra qualifier par la suite de faussement positifs [1]. Une revue récente fait le point sur ces tests [231]. On étudie la validité de ces tests, notamment au Japon où ils sont couramment utilisés [200]. Des études de faisabilité pour préciser les conditions de dépistage du cancer colorectal ont été entreprises en Italie, notamment par Castiglione et coll. [50, 51, 52]. Cette équipe a évalué différents tests de sang fécal occulte et a porté son choix sur un test immunologique de type RPHA (*reversed passive haemagglutination*).

Non influencée par les activités péroxydasiques des matières fécales, l'analyse par fluorescence des porphyrines de l'hème permettent non seulement une quantification, mais aussi une distinction entre un hème intact ou un hème transformé. Le plus connu de ces tests, HemoQuant, a semblé prometteur d'après les premières études [3]. Par ailleurs, une comparaison rigoureuse entre différents tests a révélé des sensibilités combinées pour les carcinomes et les adénomes de 76 % pour Hemoccult; 83 % pour Hemoccult SENSA, un test au gaïac plus sensible; 97 % pour HemeSelect, un test d'hémogglutination et 63 % pour HemoQuant [321]. L'utilisation du test HemoQuant n'a pas semblé être généralisée par la suite [4].

c) Performance des tests de sang fécal occulte les plus utilisés

La performance des tests de dépistage s'apprécie avec les mêmes paramètres que la performance des tests diagnostiques: sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, etc. Un tableau classique permet de comparer les résultats positifs ou négatifs d'un test en regard de la présence ou de l'absence de la pathologie recherchée (tableau B.1 construit d'après Sackett, Haynes et coll. [230], Shultz [250] et Young, Rozen et coll. [320]).

Sensibilité - La sensibilité d'un test définit la proportion de sujets qui ont la maladie recherchée et dont les tests sont positifs (vrais positifs): elle s'exprime par le rapport des vrais positifs sur la somme des vrais positifs et des faux négatifs: a/(a+c).

Spécificité - La spécificité d'un test définit la proportion de sujets sains et dont les tests sont négatifs (vrais négatifs): elle s'exprime par le rapport des vrais négatifs sur la somme des vrais négatifs et des faux positifs: d/(b+d).

Valeur prédictive positive - La VPP définit la proportion de sujets positifs aux tests et qui ont la maladie recherchée (vrais positifs): elle s'exprime par le rapport des vrais positifs sur la somme des vrais positifs et des faux positifs: a/(a+b).

Tableau B.1 : Concordance entre les résultats d'un test et la présence

de la lésion recherchée

Néoplasie recherchée (polypes ou cancers)		
Résultat du test	***Présence***	***Absence***
Positif	Vrai positif a	b Faux positif
Négatif	c Faux négatif	d Vrai négatif

Valeur prédictive négative - La VPN définit la proportion de sujets négatifs aux tests et qui n'ont pas la maladie recherchée (vrais négatifs): elle s'exprime par le rapport des vrais négatifs sur la somme des faux négatifs et des vrais négatifs: d/(c+d).

Une distinction entre la performance des tests de dépistage et celle d'un programme contribuerait à mettre en contexte les divers résultats présentés dans ce document [163]. En situation idéale, la mesure de la performance d'un test de sang fécal occulte exigerait des études qui comparent les résultats de ce test à ceux d'un test étalon (*gold standard*: par exemple, la coloscopie) obtenus chez les mêmes sujets asymptomatiques préalablement échantillonnés dans la population visée par le dépistage.

En pratique, la performance d'un test ne peut pas être estimée directement à partir des données issues d'un dépistage. L'estimation de la sensibilité du test fait appel à des modélisations mathématiques [215]. En revanche, la sensibilité du programme de dépistage peut être estimée par le nombre de cancers détectés après un test positif rapporté à la somme de ces cancers et des cancers apparaissant après un test négatif. Selon différents auteurs, le laps de temps utilisé pour le calcul des vrais et des faux négatifs est parfois d'un an, le plus souvent de deux ans, et parfois plus. Ces remarques s'appliquent également à la spécificité.

Certaines approximations peuvent être utilisées après un dépistage lorsque les sujets dont les résultats sont positifs subissent un test de confirmation ou de diagnostic et que la maladie recherchée est assez rare. Le nombre de sujets testés peut être apparenté au nombre de vrais négatifs de sorte que la spécificité peut être estimée sommairement:

Spécificité = 1-(nb faux positifs / nb testés)

Les études mesurant les paramètres de performance d'un dépistage par le test du sang occulte ont fait l'objet d'une compilation à des fins comparatives [293]. Patients symptomatiques ou sujets asymptomatiques à risque moyen ou élevé, tests au gaïac (avec ou sans réhydratation avant l'adjonction des réactifs) ou tests immunologiques, laps de temps variés pour le suivi des cas négatifs au dépistage : ces différents devis ont contribué à étendre la gamme des performances.

Chez des patients souffrant de cancer colorectal, la sensibilité s'est située entre 80 % et 95 %. Chez des sujets asymptomatiques à risque élevé, la sensibilité d'un dépistage par des tests au

gaïac s'est située entre 18 % et 50 % pour les cancers et entre 3 % et 14 % pour les adénomes. Chez des patients asymptomatiques à risque faible ou moyen, les sensibilités publiées se situent entre 16 % et 98 %. Pour l'ensemble des études, la spécificité se situe entre 86 % et 98 %. Pour fin de modélisation, les estimations souvent retenues fixent à 90 % la spécificité des tests au gaïac réhydraté et à 98 % celle des tests non réhydratés.

Plusieurs autres études ont été relevées (liste disponible au *CETS*), pour la plupart ultérieures à la compilation citée plus haut. Les performances des tests de sang fécal occulte sont semblables à celles de la compilation précédente.

L'une de ces études illustre les avantages potentiels d'associer deux tests de dépistage par le sang occulte dans les selles. Dans cette étude, trois tests de sang fécal occulte et un jumelage de deux d'entre eux ont été comparés dans une étude menée sur plus de 8 000 participants pour tenter de mieux documenter les performances de ces tests [9]: Hemoccult II (un gaïac classique), Hemoccult II Sensa (un gaïac plus sensible), HemeSelect (un test immunochimique) et un jumelage entre Hemoccult II Sensa et HemeSelect.

Les lectures ont été effectuées sans réhydratation. Les participants dont les résultats étaient positifs ont été invités à subir un test diagnostique, de préférence une coloscopie. La performance des tests a été calculée d'après l'observation subséquente de néoplasmes (carcinomes ou polypes ≥ 1cm de diamètre) chez les participants au cours des deux années qui ont suivi le dépistage.

À la lumière de leurs résultats, les auteurs recommandent un jumelage entre Hemoccult II Sensa et HemeSelect. La valeur prédictive des résultats positifs de ce jumelage atteint 30,9 % (IC à 95 %: 25,1 - 37,3 %), dépassant chacun des tests individuels: Hemoccult II - 23.2 % (IC à 95 %: 17,7 - 29,9 %); Hemoccult II Sensa - 9.2 % (IC à 95 %: 7,6 - 11,2 %); et HemeSelect - 20.5 % (IC à 95 %: 16,8 - 24,6 %).

Ce jumelage de tests de nature différente pourrait être un élément de réponse aux limites inhérentes des tests au gaïac [7, 218].

B.2.2.2 Mucines colorectales

D'après une théorie tenue à l'écart des courants officiels de pensée (elle n'est pas citée par l'*AGA* [311], la notion de « *field effect* » (traduction libre: réponse diffuse) sert de fondement à l'utilisation des mucines comme biomarqueur de néoplasie. Selon cette théorie [248], les changements cellulaires qui mèneront à l'apparition localisée de carcinomes surviennent de façon multifocale, répartis sur une bonne proportion de l'ensemble de la muqueuse intestinale et peuvent se manifester dans les mucines produites aux endroits où la muqueuse est affectée.

Le test s'exécute sur un échantillon de mucines obtenu lors d'un toucher rectal pour révéler la présence d'une molécule anormale (un disaccharide composé de galactose et de galactosamine) qui n'est pas produite par la muqueuse normale, mais qui se retrouve abondamment dans les cellules cancéreuses. Une enzyme, la galactose oxydase permet des transformations qui s'enchaînent avec des réactions de coloration.

Le tableau B.2 dresse une comparaison sommaire de la performance du test de la galactose-oxydase avec des tests de sang fécal occulte au gaïac [246].

Des auteurs chinois ont conclu que ce test (appelé *Shams' test*) pourrait être avantageusement jumelé à un test au gaïac [323]. Le test de la galactose oxydase ne semble pas être utilisé ailleurs qu'en Asie. Il n'existe aucune trousse commerciale présentement disponible en Amérique du

Tableau B.2 : Comparaison entre les tests de dépistage du cancer du côlon par le sang fécal occulte ou la galactose oxydase (d'après Shamsuddin, 1996 [246])

Paramètres	*Test: sang fécal occulte*	*Test: galactose oxydase*
Sensibilité (%)	4,5 - 50 [a]	80,0 – 100,0
Spécificité(%)	4,3 - 50 [b]	92,4 – 100
Stabilité	< 5 jours	> 8 ans
Restrictions	Alimentation / médicaments	Aucune
Inconvénients	Prélèvement d'échantillons	toucher rectal
Nombre de tests requis	6	1
Coûts (U.S.)	10 $ [c] *	10 $

a = Allison, Feldman et coll., 1990 [8]; Ahlquist, Wieand et coll., 1993 [6]
b = Winchester, Sylvester et coll., 1983 [316]; notons que selon des données plus récentes la spécificité atteint des valeurs plus élevées.
c = Lieberman, 1995 [170]
* Au Québec, le coût des réactifs est d'environ 0,52 $, soit près de 1,56 $ pour un test selon les procédures courantes (selon une communication personnelle de Gaston Lalumière, directeur du Laboratoire de biochimie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, 1997). Pour les centres hospitaliers, les coûts encourus par les laboratoires atteignent cependant 7 $.

Nord et aucune n'est prévue, faute d'intérêt de la part des fabricants (selon une communication personnelle de AM Shamsuddin, 1997).

B.2.3 Lavement baryté

Depuis l'amélioration de la détection des polypes par lavement baryté grâce à une insufflation d'air accompagnant la préparation barytée, la technique appelée « lavement baryté en double contraste » (LBDC) a gagné en popularité.

Il n'y a pas d'étude publiée sur l'utilisation des LBDC et leur efficacité à réduire la mortalité due au cancer colorectal dans le cadre d'un dépistage de masse [311]. Faisant partie des tests de diagnostic confirmatif après un dépistage ou des tests de surveillance chez des sujets à risque plus élevé, le lavement baryté en double contraste affiche une sensibilité de 50 à 80 % pour les polypes inférieurs à 1 cm, de 70 à 90 % pour les polypes supérieurs à 1 cm et de 55 à 85 % pour les cancers classés A ou B dans le système de Dukes [128, 129, 263].

Il semble que les complications reliées au lavement baryté aient diminué grandement depuis l'interdiction par l'agence américaine *Food and Drug Administration* d'utiliser des ballons de rétention au latex: les décès auraient chuté à environ 1: 1 000 000 [98]. Une enquête récente menée au Royaume-Uni a livré les taux suivants: complications 1: 9 000; décès 1: 57 000 [34].

Le lavement baryté a été historiquement jumelé à la sigmoïdoscopie, complétant celle-ci pour explorer le côlon jusqu'au caecum. Il était précédé par la sigmoïdoscopie, puisque sa performance à l'examen du sigmoïde et du rectum faisait défaut [232].

À l'heure actuelle, le débat se poursuit entre radiologistes et sigmoïdoscopistes d'une part, et coloscopistes d'autre part, sur les mérites respectifs et les coûts encourus par le recours à l'une

ou l'autre technique [37, 85, 104, 223,]; Glick, Wagner et Johnson [105] ont relancé la question, documentée cette fois par une compilation exhaustive des publications et une analyse du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage. En acceptant une limite de détection définie par les polypes ≥ 1 cm, on constate qu'en termes de coûts et d'années de vie gagnées, un dépistage par lavement baryté en double contraste aux trois ans se compare avantageusement à une coloscopie aux 5 ans, ou encore à une sigmoïdoscopie aux 5 ans couplée à un test annuel de sang occulte dans les selles, à titre d'exemples.

B.2.4 Techniques endoscopiques

B.2.4.1 Sigmoïdoscopie flexible (souple)

La sigmoïdoscopie est une technique qui a connu plusieurs transitions depuis la proctoscopie rigide qui n'atteignait qu'environ 10 à 15 des premiers centimètres du gros intestin, puis la sigmoïdoscopie rigide qui se rendait à environ 25 cm et les sigmoïdoscopes flexibles de 35 et de 60 cm qui permettent une exploration plus avancée, révélant respectivement, selon les limites d'insertion de chacun, entre 20 et 30 %, entre 30 et 40 % ou entre 40 et 60 % des lésions du gros intestin [69, 241, 242].

Notons qu'avec les sigmoïdoscopes flexibles, il est possible de prélever des spécimens pour biopsie, mais la polypectomie n'est pas pratiquée couramment avec cette technique dans un contexte de dépistage [311].

Il n'y a pas d'essais comparatifs randomisés. Trois études cas-témoins concluent en l'efficacité préventive du dépistage par sigmoïdoscopie [195, 203, 243]. Selby, Friedman et coll. [243] ont comparé 261 patients décédés d'un cancer recto-sigmoïdien à 868 témoins appariés selon l'âge et le sexe dans le système Kaiser Permanente. Une sigmoïdoscopie avait été effectuée dans 8,8 % des cas et chez 24,2 % des témoins (rapport des cotes = 0,41). L'association s'est maintenue jusqu'à 9 ou 10 ans après la dernière sigmoïdoscopie. Newcomb et coll. [203] ont comparé 66 cas à 196 témoins et ont obtenu des résultats similaires. Müller et Sonnenberg [195] ont utilisé l'incidence plutôt que la mortalité dans leur étude cas-témoins et ont obtenu eux aussi des résultats similaires. L'effet protecteur de l'examen endoscopique que (sigmoïdoscopie ou coloscopie) s'est manifesté pendant au moins 5 ans.

Il faut toutefois garder à l'esprit que le pourcentage croisssant des néoplasmes dans les sites proximaux pourrait rendre périmées certaines techniques sigmoïdoscopiques dans les populations où cette « redistribution » a été observée. En outre, environ 25 % des sujets asymptomatiques négatifs au gaïac et à la sigmoïdoscopie peuvent être porteurs de polypes proximaux [147]. D'autres auteurs avaient déjà observé que l'incidence des adénomes dans le côlon proximal atteignait 38 % chez des sujets sans adénomes distaux [224]. Des questions sont toutefois soulevées sur la nécessité d'un examen du côlon proximal chez les sujets qui présentent des polypes ≤ 5 mm à la sigmoïdoscopie [298]. Ce questionnement s'ajoute aux interrogations courantes sur les limites des « indicateurs distaux » de lésions proximales que procurerait la sigmoïdoscopie [219, 238, 322].

La participation au dépistage par sigmoïdoscopie varie grandement, entre 1,3 et 100 %, selon les populations et l'organisation des campagnes [211, 245, 264].

Des études de faisabilité sont en cours, pour tester l'efficacité du dépistage par sigmoïdoscopie ([18, 19]; et communication personnelle de C. Senore, Hôpital S. Giovanni, Turin, Italie, 1998).

B.2.4.2 Coloscopie

La coloscopie est considérée comme l'étalon de référence en termes de sensibilité et de spécifici-

té des lésions néoplasiques, atteignant des valeurs voisines de 95 et de 100 % pour l'une et l'autre. La performance de cette technologie est toutefois directement reliée à l'expérience de l'endoscopiste et n'est pas sans faille. Des coloscopies effectuées le même jour chez les mêmes patients ont révélé un taux d'adénomes ratés se chiffrant en moyenne à 24 % [222] : cette proportion était inversement reliée à la taille des adénomes, passant de 27 % pour les ≤ 5 mm à 6 % pour les ≥ 10 mm.

Il n'y a pas d'études publiées sur l'efficacité de la coloscopie comme outil de dépistage, ni sur ses effets subséquents sur la mortalité [311].

Les arguments en faveur du dépistage par coloscopie s'appuient sur des études qui ont démontré une diminution de la mortalité suite à des polypectomies ou à des détections précoces de lésions malignes par coloscopie [315]. Ces arguments comprennent également des modélisations, notamment celles qui sont présentées à l'annexe C.

L'acceptabilité et la performance de la coloscopie ont été comparées à celles de la sigmoïdoscopie dans un essai randomisé portant sur 181 sujets avec ou sans antécédents familiaux de cancers ou d'adénomes colorectaux [80]. Les deux procédures ont été semblables en termes d'acceptabilité et de rendement. Les coûts initiaux de la coloscopie étaient plus élevés de 60 %. Cette différence a diminué à 20 % lorsque les coûts des suivis ont été inclus. Les sujets ont jugé que la préparation à la sigmoïdoscopie était plus facile, mais la procédure elle-même était plus inconfortable et embarrassante que la coloscopie, celle-ci étant pratiquée sous sédation. Les auteurs concluent que les avantages de la sigmoïdoscopie seraient plus marqués à l'extérieur des hôpitaux et avec un suivi moindre.

Différents facteurs restreignent l'utilisation de la coloscopie à grande échelle dans le cadre d'un dépistage [169] : la nécessité que les coloscopistes soient bien formés et expérimentés, les coûts et les taux de complications. Notons que les taux de complications sont la plupart du temps estimés à partir de compilations datant d'une décennie plutôt que rigoureusement documentés d'après les pratiques actuelles.

Il n'en demeure pas moins que c'est actuellement la seule technique qui permet en même temps l'exploration complète du côlon, l'excision des lésions prémalignes et la biopsie de celles qui sont soupçonnées de malignité [223].

B.2.4.3 Performance comparée des techniques radiologiques et endoscopiques

Le tableau B.3 regroupe les principaux éléments de comparaison entre des techniques radiologiques et endoscopiques pouvant servir au dépistage du cancer colorectal.

Pour l'ensemble du gros intestin, la coloscopie dépasse en performance le lavement baryté en double contraste de même que la sigmoïdoscopie, qui est toutefois très performante dans les limites de ses capacités d'observation. Combinées, ces deux dernières techniques semblent offrir une performance comparable à la coloscopie. La performance de ces techniques radiologiques ou endoscopiques est directement reliée à la qualité des équipements et à l'expérience des équipes impliquées. Il en est de même pour le taux de complications. Les publications sur ces aspects invitent à la prudence avant d'adopter tel ou tel taux de complications. Les compilations devraient mentionner l'état de santé des patients pour l'une ou l'autre technique et, dans le cas de la coloscopie, s'il s'agissait d'une démarche diagnostique (exploratoire ou confirmative) ou thérapeutique (par exemple, polypectomie). Les taux d'hémorragies ou de perforations étant habi-

Tableau B.3 : Performance comparée entre les techniques radiologiques et

endoscopiques d'examen du gros intestin

	LBDC* (S)	Sigmoïdoscopie (D)	LBDC et Sigmoïdoscopie (S)	Coloscopie (D)
Sensibilité, % (S) ou Détection, % (D) **				
cancers (C)	55 à 85	≈ 100†	98	≈ 100
adénomes (A)		40 à 60 vs. coloscopie	99	
< 1 cm	50 à 80	70 à 85		≈ 75 à 85
> 1 cm	70 à 90	≈ 100		≈ 90 à 100
C + A		(25 cm: 20 à 30; 35: 30 à 60; 60: 40 à 60)		
Faux positifs		Rares	*Se*	Rares
cancers (C)	< 1			
Polypes < 1 cm	50		*référer*	
Polypes > 1 cm	5 à 10			
			aux	
Complications				
Perforations	1 / 25 000	1-2 / 10 000	*deux*	1 / 1 000
Cardiaques	1 / 46 000			
Respiratoires			*premières*	5 / 1 000
Hémorragiques				3 / 1 000
Infections	Rares	Rares	*colonnes*	Rares
Radiations	≅ mammographie			
Mortalité	❖	Aucune documentée		1-3 / 10 000

*Lavement baryté en double contraste

**Il s'agit du potentiel de détection des techniques mentionnées

†Données adaptées de Winawer, Fletcher et coll., [311]

† Indique la détection selon la capacité d'insertion du type de sigmoïdoscope utilisé. De fait, la détection réelle est de 20 à 30% pour le type rigide de 20 cm; les types flexibles de 35 cm décèlent de 30 à 40% des lésions du gros intestin et ceux de 60 cm, de 40 à 60%.

❖ 1: 1 000 000 d'après Gelfand [98] et 1: 560 000 d'après Blakeborough et coll. [34]

tuellement plus élevés lors des polypectomies, il y aurait lieu de distinguer entre le taux de perforation par polype excisé et le taux de perforation par patient étudié.

Il y aurait aussi lieu de distinguer, par exemple, entre les perforations attendues lors d'un dépistage de masse, lors de diagnostics ou lors d'interventions thérapeutiques. Les taux de complications observés il y a deux décennies sont plus élevés que les taux observés dans les compilations plus récentes [299], d'où l'importance de comparer les dates des publications.

Au chapitre des risques d'infections par endoscopie du gros intestin, l'*American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)* et la *British Society of Gastroenterology (BSG)* ont publié en 1988 des guides de nettoyage et de désinfection des endoscopes [11]. Une compilation des 40 millions d'endoscopies effectuées entre 1988 et 1992 ne révèle aucun cas de transmission du virus du SIDA (HIV) ou du virus de l'hépatite B (HBV). Le taux approximatif de transmission d'organismes infectieux serait de l'ordre de 1: 1,8 millions d'endoscopies [12, 13]. Par contre, le *U.S. Center for Disease Control* aurait conclu récemment qu'environ 25 % des endoscopes présentent une contamination bactérienne après les procédures habituelles de nettoyage [98]. Et des cas de transmission probable du virus de l'hépatite C par coloscopie sont signalés [38].

La mise en oeuvre de techniques éprouvées pour réduire le nombre de cancers colorectaux, notamment le retour à la coloscopie à des fins diagnostiques et thérapeutiques entraîne plusieurs considérations d'ordre pratique [185]. La désinfection des endoscopes selon des standards récents fait partie de ces considérations (par exemple, Knapp et coll., [152]). Dans une perspective pancanadienne, la pratique de l'endoscopie gastro-intestinale a fait l'objet d'un tour d'horizon, révélant à la fois des similitudes et des différences régionales [25].

Les taux de perforation au Québec seraient de l'ordre de 1: 5 000 coloscopies, d'après les compilations préliminaires effectuées dans deux centres hospitaliers universitaires montréalais (d'après des communications personnelles de Ginette Martin, chirurgienne-oncologue, et Richard Clermont, gastro-entérologue, tous deux du CHUM, 1997). Ces perforations auraient été prises en charge sans autre conséquence. Infections et décès ne sont pas signalés.

Dans ces conditions, lorsqu'il faudra estimer les taux de complications dans divers scénarios de dépistage applicables au Québec, la performance et les taux de complications des techniques radiologiques et endoscopiques pourraient certes être puisés dans les publications les plus récentes [311, 320]. Les écarts sont toutefois très étendus d'un auteur à l'autre et il y aurait lieu de générer des données propres au contexte québécois, à cause de l'impact majeur de ces paramètres sur l'appréciation des performances d'un éventuel programme de dépistage.

B.3 Qualité d'exécution des tests

Les publications sur la sensibilité et la spécificité des tests de sang fécal occulte à mettre en évidence polypes et cancers colorectaux sont beaucoup plus nombreuses que celles qui s'intéressent à l'impact de l'exécution de ces tests sur les résultats.

Quelques allusions récentes à cette dernière dimension devraient attirer l'attention. Winawer, Fletcher et coll. [320] soulignent en effet que l'interprétation incorrecte des tests au gaïac entraîne habituellement un grand nombre de résultats faux négatifs. Ils rappellent que la formation technique appropriée peut faire passer de 38 à 90 % le taux de lectures correctes des échantillons faiblement positifs.

Par ailleurs, à cause peut-être des constats de nature opérationnelle qui ont mené aux recommandations prudentes de l'*Australian Technology Assessment Committee* (1997), une étude des conditions d'exécution des tests de sang fécal occulte en Australie a été effectuée [252]. Les auteurs concluent en la nécessité de revoir les procédures afin d'en standardiser l'exécution.

L'importance de valider tous les aspects de ces procédures dans les conditions réelles d'opération a également été documentée en France. Dans une étude comptant près de 9 000 tests de sang fécal occulte (gaïac), des directives sommaires pour la cueillette des échantillons de selles ont mené à des taux de positivité de 2,5 %. Avec des directives revues et corrigées, le taux est passé à 1,5 % (p=0,001). L'étude se poursuit pour mesurer la sensibilité et la spécificité résultantes [82].

L'usage grandissant de tests immunologiques entraîne également des considérations fort pratiques. Les échantillons de selles ne doivent pas entrer en contact avec des produits de nettoyage des cuvettes [133].

La nécessité de documenter l'exécution des procédures radiologiques et endoscopiques dans un contexte de dépistage fait l'objet de réflexions de plus en plus clairement exprimées [104, 222].

ANNEXE C :
MODÉLISATIONS

ANNEXE C : MODÉLISATIONS

Une brève comparaison des principaux modèles proposés à ce jour aidera au choix ultérieur de paramètres applicables aux segments de la population québécoise qui pourraient faire l'objet d'un dépistage. L'annexe C présente différents modèles. À la fin de la présente annexe, on retrouve deux tableaux sommaires. D'abord, le tableau C.4 regroupe les caractéristiques des populations visées, celles des tests de dépistage ou de diagnostic utilisés ainsi que celles des lésions néoplasiques recherchées. Puis, le tableau C.5 regroupe les coûts retenus dans les différents modèles. Les principaux résultats des modèles les plus complets ou les plus applicables suivent dans les sections présentées ci-dessous.

C.1 Eddy (1990)

Le modèle initial [77] est une chaîne de Markov, conçu pour des sujets à risque élevé. Il a été étendu à des sujets à risque moyen en utilisant des données et des estimations nouvelles sur la performance des tests, l'histoire naturelle et l'évolution clinique de la maladie [76]. Les paramètres du modèle sont regroupés avec ceux d'autres auteurs dans le tableau C.4.

Eddy a comparé onze stratégies différentes axées sur le sang fécal occulte comme test unique, ou jumelé à la sigmoïdoscopie, à la coloscopie ou au lavement baryté, à différents intervalles de temps: 1, 3 et 5 ans. Les coûts utilisés sont présentés dans le tableau C.5 et sont essentiellement ceux du dépistage. En se référant à la mesure d'efficacité retenue, soit la diminution de la probabilité d'un cancer colorectal en regard des coûts des stratégies, il conclut que si le choix d'une stratégie est basé uniquement sur le potentiel de vies sauvées et les coûts de dépistage, les stratégies qui sont dominées (i.e. moins performantes et plus coûteuses) par les autres sont le sang fécal occulte annuel combiné à la sigmoïdoscopie, que l'intervalle soit de 1, 3 ou 5 ans.

Le test de sang fécal occulte utilisé seul annuellement (f1) apparaît le moins efficace bien qu'il soit le plus simple, le plus pratique et le moins onéreux. En outre, l'efficacité des stratégies qui ajoutent un examen visuel complet du côlon à différents intervalles, c'est-à-dire lavement baryté (b : f1b5, f1b3, f1b1) ou coloscopie (c : f1c5, f1c3, f1c1), est au moins deux fois supérieure à celle du test de sang fécal occulte utilisé seul annuellement. Le jumelage annuel du sang fécal occulte à la coloscopie serait la plus efficace des stratégies, mais le coût élevé de cette stratégie serait prohibitif.

Les analyses de sensibilité révèlent que les facteurs les plus cruciaux en termes d'incertitude et d'importance sont la proportion de cancers invasifs issus d'adénomes, le temps nécessaire avant la détection d'un adénome précancéreux par endoscopie ou lavement baryté et le temps requis pour qu'un adénome précancéreux puisse saigner suffisamment et être décelé par le test du sang fécal occulte.

C.2 Wagner, Tunis et coll. (1996)

Wagner, Tunis et coll. [293] ont comparé entre eux plusieurs tests uniques: sang fécal occulte annuel (F); sigmoïdoscopie (S) aux 3, 5 ou 10 ans; lavement baryté, double contraste (B) aux 3, 5 ou 10 ans; coloscopie (C) aux 3, 5 ou 10 ans; (F) jumelé à (S) aux 3, 5 ou 10 ans et (F) jumelé à (B) aux 3, 5 ou 10 ans. Les paramètres du modèle sont présentés au tableau C.4 et les coûts au tableau C.5. Un test de dépistage positif est suivi d'une coloscopie, sauf lorsque celle-ci constitue elle-même le test de dépistage.

La comparaison des stratégies entre elles s'obtient par les ratios coût-efficacité de ces stratégies. Lorsque l'on suppose un temps de séjour des polypes de 5 ans, la coloscopie semble la seule stratégie qui soit dominée par les autres. Lorsque le temps de séjour est de 10 ans, la co-

loscopie devient plus intéressante si les intervalles sont prolongés: la stratégie C10 (coloscopie aux 10 ans) équivaut alors à F (sang fécal annuel) et à B5 (lavement baryté aux cinq ans).

Les analyses de sensibilité faisant varier différents paramètres (portée efficace de la sigmoïdoscopie à 35 % ou 50 % de détection des polypes, sensibilité du lavement baryté (50 ou 70 %), réhydratation ou non des plaquettes pour le sang fécal, proportion de cancers provenant d'adénomes, coûts des procédures et des traitements) mènent à la conclusion que toutes les stratégies procurent des effets bénéfiques à un prix inférieur à 40 000 $US par année de vie gagnée.

Les auteurs ne fixent cependant pas leur choix sur l'une ou l'autre des stratégies, soulignant que plusieurs éléments ne sont pas pris en compte dans leur modèle (acceptabilité et fidélité; qualité d'exécution des tests) qui pourraient moduler le choix des stratégies.

Dans une publication récente [105], cette équipe met toutefois en relief les avantages offerts par le lavement baryté en double contraste et semble redonner des lettres de noblesse à cette stratégie, négligée depuis l'amélioration notable des coloscopes modernes.

C.3 Shimbo, Glick et coll. (1994)

Dans ce modèle, six états de transition sont retenus :

- sans polypes, ni cancers;
- polypes demeurant bénins: 97 %;
- polypes se transformant en cancer: 50 % (vs Eddy [77] : 80 % et vs Wagner (OTA) [290]: 57 %) - temps de transformation de polypes en cancer: 7 ans; capacité de détection de la sigmoïdoscopie de tous les polypes: 60,6 %;
- survenue d'un cancer colorectal - séjour sans détection: Dukes A, 2 ans; Dukes B, 1 an et Dukes C, 1 an, puis devient cliniquement décelable;
- traitement des cancers et suivi;
- décès, soit par cancer colorectal, soit par d'autres causes.

Shimbo, Glick et coll. [249] ont comparé les différentes stratégies de dépistage suivantes: un test biochimique annuel de sang fécal occulte (F), suivi d'un second test identique avec restriction alimentaire pour les cas positifs. Les cas encore positifs subissent un lavement baryté (B) et, si positif, une coloscopie (C). Pour décrire les différentes séquences, les symboles suivants ont été utilisés: F→ F→ B→ C; un test immunologique de sang fécal occulte (IF), bisannuel (2y), suivi d'une coloscopie (C) pour les cas positifs: IF2y → C; F (annuel), puis C pour les positifs: F → C; IF (annuel) → B → C; IF (annuel) → B ou S → C (S = sigmoïdoscopie); IF (annuel) → C; IF ou S3y → C.

Pour environ 10 000 $US par année de vie sauvée, c'est la stratégie IF2y → C qui est plus efficace (test immunologique de sang fécal, aux 2 ans, suivi d'une coloscopie pour les cas positifs). Les trois stratégies reposant sur le test IF annuel sont comparables, dépassant celles fondées sur F. La plus efficace, IF ou S3y → C, est la plus coûteuse: près de quatre fois plus par année de vie sauvée. Les analyses de sensibilité ont notamment inclus des augmentations du coût des tests de dépistage et de la polypectomie ainsi que des modifications à la sensibilité aux polypes et aux taux d'actualisation.

Les auteurs se disent confiants que la meilleure stratégie réside dans le dépistage par test immunologique de sang fécal aux 2 ans, suivi d'une coloscopie dans les cas positifs et recommandent cette stratégie pour le Japon chez les personnes de 45 ans ou plus.

C.4 Miller (1997)

L'une des modélisations les plus récentes est celle de Miller [311]. Il s'agit d'une analyse des effets cliniques de différentes stratégies de dépistage, sans égard aux coûts. On estime le nombre de cancers colorectaux (CCR) décelés ou ratés, le nombre de résultats faux négatifs et faux positifs, le nombre de décès par CCR, le nombre de décès par CCR évités et le nombre d'années de vie gagnées par le dépistage.

Les stratégies comparées ont été les suivantes :

- sang fécal occulte testé annuellement;
- sigmoïdoscopie flexible (60 cm) aux 5 ans;
- sang fécal testé annuellement et sigmoïdoscopie aux 5 ans;
- coloscopie aux 10 ans: les cas positifs sont suivis aux 3 ans;
- lavement baryté, double contraste (LBDC) aux 5 ou 10 ans;
- LBDC aux 5 ans jumelés à la sigmoïdoscopie flexible;
- coloscopie pour les cas positifs.

Selon les paramètres retenus par les auteurs (se référer au tableau C.4 à la fin de la section), toutes les stratégies se sont traduites par une augmentation située entre 8 000 et 15 000 années de vie par 100 000 de population, comparée à un maximum possible de 23 600.

Les résultats obtenus livrent une donnée intéressante, celle des années ajoutées par vie épargnée. Ce résultat varie entre 7,3 et 9,2, soit environ 8 ans pour l'ensemble des stratégies. La stratégie la plus attrayante selon ce critère étant le sang fécal annuel (9,26 ans) et les moindres étant le sang fécal annuel jumelé à la sigmoïdoscopie aux 5 ans (7,31 ans) et la coloscopie aux 10 ans (7,32 ans).

Les résultats sont fort sensibles aux performances de la coloscopie puisqu'elle est omniprésente dans les programmes de surveillance des cas positifs aux tests de dépistage, à l'incidence des polypes non adénomateux puisqu'ils déclenchent des procédures diagnostiques et thérapeutiques s'ils sont décelés, à la sensibilité des procédures pour les polypes de grande taille et aux taux de transformations des polypes (grands et petits) en carcinomes.

C.5 Gyrd-Hansen, Sogaard et Kronborg (1997)

Les modélisations de ces auteurs [113, 114] s'appuient sur les résultats de l'étude menée dans le comté de Funen au Danemark [156]. À titre de rappel, les 140 000 habitants âgés de 45 à 74 ans ont été randomisés pour répartir 30 966 d'entre eux dans un groupe témoin et 30 967 dans un groupe à qui un test bisannuel de sang occulte dans les selles a été offert.

Les conclusions de cette étude ont été présentées plus en détail à la section 4.4: après 10 ans, la mortalité due au cancer colorectal a diminué de 18 % dans le groupe soumis au dépistage.

Des données ont en outre été recueillies autant sur les cancers détectés à chaque ronde de dépistage selon les groupes d'âge que sur les cancers détectés dans les mêmes groupes d'âges entre les dépistages.

Le modèle repose sur plusieurs prémisses dont les principales sont énoncées ci-dessous :

- En l'absence de différence statistique significative entre le nombre de cancers du groupe de sujets soumis au dépistage et ceux des témoins dans l'étude de Funen [156], l'amélioration de la survie dans le groupe des dépistés est attribuable à la détection précoce de ces cancers et non à l'évitement de ces cancers grâce au suivi préventif des adénomes. Les effets de ce suivi ne seraient pas encore observables.

- Le modèle utilisé, celui de Day et Walter [66], estime la sensibilité du test du sang fécal

occulte à 62,1 % (supposée indépendante des stades de la maladie) et la durée moyenne de la période durant laquelle la lésion cancéreuse peut être décelée tout en demeurant asymptomatique (temps moyen de séjour) à 2,1 ans [114]. Toute polypectomie entraîne un suivi par coloscopie aux 3 ans jusqu'à l'âge de 75 ans.

- Les taux de participation observés dans l'étude de Funen selon le sexe et l'âge ont été appliqués au modèle. Dans l'ensemble, ils ont été de 67,3 % pour le premier dépistage et de 93,5 % pour les dépistages subséquents, soit environ 63 % pour l'ensemble.

- Les coûts du traitement des cancers détectés par dépistage ne diffèrent pas des coûts des cancers symptomatiques comme l'ont montré Whynes, Walker et coll. [306] dans un système de coûts comparable : ils ont été omis de l'analyse.

- Les coûts seront ceux des dépistages en regard de l'issue mesurée, soit le nombre d'années de vie gagnées comparées à l'absence de dépistage.

Les populations cibles ont été segmentées par groupe mutuellement exclusifs dont les âges étaient: 70 à 74 ans, 65 à 74 ans, 60 à 64 ans, 60 à 69 ans, 60 à 70 ans, 55 à 59 ans, 55 à 64 ans, 55 à 69 ans, 55 à 74 ans et 50 à 74 ans. Subissant des dépistages tous les 3, 2 ou 1,5 ans, ces groupes ont servi à constituer 60 programmes simulés de dépistage qui sont positionnés selon les années de vie qu'ils font gagner et les coûts qu'ils génèrent.

Six programmes seulement sur les 60 se distinguent des autres par leur performance. Parmi ceux-ci, le dépistage bisannuel du groupe des 65-74 ans se classe comme le moins coûteux et le dépistage annuel du groupe des 50-74 ans, le plus coûteux. La plus grande augmentation des coûts par année de vie sauvée proviendrait de l'inclusion des personnes de 50 à 54 ans au dépistage annuel offert aux personnes de 55 à 74 ans. Le coût additionnel des 474 années de vie gagnées se chiffre alors à 42 500 DKK (6 375 $US) par année de vie gagnée.

Les analyses de sensibilité ont révélé qu'un bond peu probable de 220 % du prix du test de sang fécal occulte augmenterait le coût par année de vie sauvée entre 16 % et 19 %.

Les coûts pour la coloscopie sont souvent identifiés comme déterminants du rapport coût-efficacité d'un programme de dépistage. Fixé ici à 150 $US (1993), ce coût serait semblable à celui retenu par Walker et coll. [297]. Cette estimation diffère de celles de l'OTA [290], d'Eddy [76] et de Wagner et coll. [293], qui gravitent autour de 450 $US. Lieberman [170] impute par contre à la coloscopie un coût de 1000 $US. (Se référer au tableau C.4 à la fin de la section C.10).

L'interprétation des résultats de l'étude de sensibilité effectuée par Gyrd-Hansen et coll. [113] demeure limitée: les auteurs concluent que dans leur contexte, les coûts de la coloscopie ne pourraient varier qu'à l'intérieur d'une plage restreinte et qu'une augmentation de 10 % de ce coût entraînerait une hausse de 1,3 à 1,5 % au coût d'une année de vie gagnée.

Ces constats ont été utilisés pour effectuer une étude d'allocation des ressources [112]. Un choix sélectif des populations cibles selon le critère coût-efficacité pourrait permettre d'assigner les ressources libérées à d'autres dépistages ou tâches.

C.6 Hristova et Hakama (1997)

Ces auteurs avaient pour but d'évaluer les effets potentiels de différents programmes de dépistage du cancer dans les pays nordiques : cancer du col, du sein et du gros intestin [131]. Les effets des programmes ont été mesurés en termes de diminution de la mortalité, de coûts pour la société et de qualité de vie et ce, pour les années 1993 à 2017.

Pour le cancer colorectal, le dépistage consistait en un test de sang fécal occulte annuel (paramètres de Mandel et coll., [181]) et visait les personnes âgées de 50 à 74 ans. Notons que les hommes et les femmes étaient considérés séparément, ce qui est inhabituel dans les modélisations classiques (comme c'est le cas de Wagner et al., [293]).

Les modélisations ont été faites pour les populations de cinq pays, selon les caractéristiques épidémiologiques de chacun.

Durant la période 2013-2017, la diminution projetée de la mortalité pour les pays nordiques se chiffre entre 1,3 et 2,7 / 100 000 femmes-années et entre 2,0 et 4,5 / 100 000 hommes-années selon les pays. Chez les hommes, le nombre de décès évités serait proportionnellement plus élevé que la diminution de la mortalité imputable au vieillissement de la population.

Le pourcentage de diminution de la mortalité due au cancer colorectal pour l'ensemble des pays nordiques en 2013-2017 a été estimé à 18 %, si le dépistage avait commencé en 1993 ([131] p. 22).

Les coûts ont été calculés en tenant compte à la fois des coûts du dépistage et de ceux des traitements, ceux-ci étant considérés plus onéreux aux stades plus avancés des lésions. Le coût du dépistage du cancer colorectal a été estimé à 5 700 $US par année de vie sauvée vers les années 2008-2012, soit environ deux fois moins qu'au moment de l'implantation du programme.

La diminution du nombre d'années de vie gagnées après ajustement pour la qualité de vie a été assez faible. Toutes les années de vie gagnées ne sont pas de bonne qualité et la prolongation de la durée de vie ne se fera pas sans coûts médicaux. Les coûts des maladies prévues durant les années de vie gagnées n'ont pas été estimés.

Un ajustement a toutefois été effectué pour la sénilité. Durant les périodes 1998 à 2012, le nombre total d'années de vie gagnées augmenterait graduellement de 11 896 à 28 920 chez les femmes et de 12 292 à 25 851 chez les hommes. Bien que le nombre prévu d'années de vie gagnées soit plus élevé chez les femmes que chez les hommes, la différence a été en partie minimisée lorsque les années de vie sans démence ont été calculées. Ceci s'expliquerait par la plus faible proportion d'hommes qui terminent leurs jours atteints de démence après l'âge de 75 ans. Les femmes et les hommes auraient respectivement gagné 23 353 et 20 875 années de vie de bonne qualité en 2008-2012 si un programme avait été instauré en 1993. Les coûts estimés par année de vie gagnée de bonne qualité se sont chiffrés à 6 700 $US pour le cancer colorectal durant cette période.

Les auteurs concluent que le dépistage du cancer colorectal aura des effets sur la durée et la qualité de la vie ainsi que sur les coûts. L'évaluation de ces effets pourra être contradictoire selon les critères retenus. L'importance relative de ces critères ne pouvant être démontrée scientifiquement, les jugements de valeur seront déterminants dans la prise de décision d'implanter ou non un programme de dépistage.

C.7 Lieberman (1995)

Lieberman [170] a conçu un modèle volontairement simplifié pour comparer différentes stratégies de dépistage: le test annuel de sang fécal occulte, réhydraté, selon Mandel et coll. [181]; la sigmoïdoscopie flexible répétée aux 5 ans si l'examen initial est négatif; le sang fécal occulte testé annuellement, jumelé à deux sigmoïdosco-

pies flexibles sur 10 ans; une coloscopie unique pour dix ans avec polypectomie le cas échéant; un lavement baryté double contraste, répété aux 5 ans si l'examen initial est négatif. Tous les tests positifs entraînent une coloscopie.

En limitant les efforts de compilation des coûts à des approximations sommaires, Lieberman visait à identifier plus rapidement les variables-clés du modèle qui pourrait être éventuellement soumis à des appréciations plus poussées telles que les modélisations élaborées pour l'*Office of Technology Assessment* [290] (se référer au tableau C.4 à la fin de la section). Les paramètres d'efficacité choisis par Lieberman regroupés au tableau C.4, sont appliqués à une population de 1 000 personnes âgées de 55 à 65 ans pour un dépistage s'échelonnant sur 10 ans.

Le modèle suppose que tous les patients porteurs d'adénomes subiront deux examens de surveillance durant les 10 ans suivant la coloscopie initiale; le tiers des patients présenteront des polypes récidivants au premier tour de surveillance et nécessiteront une polypectomie tandis qu'au second tour, le modèle prévoit des polypectomies dans 16 % des cas.

Le modèle suppose que 90 % des cancers incidents seront évités chez les patients qui subissent une polypectomie après détection des lésions par coloscopie et la balise coût-efficacité a été définie comme étant le coût qu'engendre la prévention d'un décès dû au cancer colorectal.

L'intérêt de ce modèle réside notamment dans la prise en compte de différents taux de participation et de leurs effets sur l'efficacité des 5 stratégies comparées. La plupart des autres modèles décrits dans cette section s'appliquent à des sujets participant aux dépistages et n'abordent pas cette question de l'effet de la participation.

Si, par exemple, l'objectif consiste à diminuer de 35 % la mortalité, le degré de participation nécessaire serait de 75 % avec le test de sang fécal occulte, de 67 % avec la sigmoïdoscopie, de 60 % avec le lavement baryté, de 53 % avec le sang fécal occulte jumelé à la sigmoïdoscopie et d'environ 44 % avec la coloscopie. Si l'objectif est une diminution de 25 % de la mortalité comme dans le cas du programme québécois de dépistage du cancer du sein récemment lancé (nov. 1997), la participation devrait se chiffrer à 30 % pour le dépistage par coloscopie et à 55 % pour le test du sang fécal occulte. Si l'objectif est fixé à 16 %, d'après les résultats combinés des essais britannique et danois décrits à la section 4.4 [117, 156], la participation pour la coloscopie de dépistage devrait être d'environ 23 % et pour le test de sang fécal occulte, d'environ 40 %.

C.8 Walker et Whynes (1992)

Walker et Whynes [295] ont comparé 13 différentes stratégies de dépistage à l'aide d'un modèle se limitant à la performance et aux coûts des tests de dépistage de première ligne (filtres). Les coûts des traitements consécutifs à un dépistage ne sont pas pris en considération dans ce modèle. Au moment de la parution du modèle, les auteurs préparaient un article démontrant que les coûts des traitements des cancers décelés par dépistage (sang fécal occulte) étaient dans l'ensemble les mêmes que les coûts engendrés par les cancers identifiés dans un groupe témoin [306].

Les stratégies sont confrontées au nombre de cancers colorectaux qui seraient observés en l'absence de dépistage. Les résultats sont ensuite comparés selon les coûts des cancers décelés et aussi selon les coûts de chaque stratégie en fonction du nombre de cancers ratés.

Il est à souligner que le modèle tient compte de la participation. On notera également que des renseignements additionnels sont présentés: les stratégies de Walker et Whynes [295] sont reprises à la section 7.7 pour estimer les coûts éventuels de dépistage au Québec. Il convient donc d'expliciter davantage le fondement de ce modèle.
Les paramètres du modèle sont :

- la taille de la population (N),
- la participation (compliance) de cette population aux stratégies proposées (C),
- la prévalence du cancer colorectal dans cette population (P),
- la sensibilité (X) et la spécificité (Y) des tests pour le cancer colorectal,
- le nombre de vrais positifs (T: true),
- le nombre de faux positifs (F: false).

Les relations mathématiques sont:

$$T = NCPX \text{ et}$$
$$F = NC\ (1-P)\ (1-Y)$$

Tout participant dont les tests sont positifs est soumis à une coloscopie (sauf lorsque la coloscopie servira au dépistage). Il s'ensuit que :

- le nombre de coloscopies diagnostiques sera égal à T + F;
- le nombre de cancers décelés à T;
- et le nombre de cancers ratés à NP-T.

Les résultats des stratégies ont été calculés selon les paramètres suivants :

- population considérée: 100 000 personnes;
- prévalence du cancer colorectal 3,5/1 000;
- un dépistage positif entraîne un diagnostic par coloscopie au coût de 212 $US (1989);
- la participation pour les stratégies 1 à 4 et 6 à 10 décrites ci-dessous est calculée à 57,8 %; pour la 5 à 53,4 %; la 11 à 86 % et la 12 à 88 %;
- la sensibilité et la spécificité pour les stratégies 1, 2, 3, 5, 6 et 10 sont calculées à partir d'une observation de 2 ans; pour la stratégie 4, les données disponibles n'ayant porté que sur un an d'observation, les valeurs utilisées ont été ajustées à 2 ans.

Le tableau C.1 identifie les différentes stratégies. Le tableau C.2 confronte les coûts et le nombre de cancers ratés par les différentes stratégies :

En confrontant les coûts des stratégies au nombre de cancers qu'elle rate, les auteurs délimitent une frontière d'acceptabilité. La stratégie n° 6 définit le maximum atteignable en cancers dépistés parmi l'ensemble des options; la stratégie 14 constitue le point de référence (pas de dépistage) et la stratégie 3, étant le point charnière entre les extrêmes, pourrait être retenue du fait qu'elle rate un nombre minimum de cancers compte tenu des coûts qu'elle génère. En corollaire, on constate que la stratégie 3 serait la moins coûteuse par cancer détecté.

C.9 Whynes, Neilson, Walker et Hardcastle (1998)

Au cours de l'étude menée à Nottingham [117], cette équipe a développé en parallèle depuis une dizaine d'années l'expertise nécessaire à l'évaluation économique des retombées éventuelles de cette étude: cueillette de l'information relative aux coûts du dépistage [296], aux coûts hospitaliers du diagnostic [297], aux coûts des traitements [306] jumelés à ceux du dépistage [307]. D'autres dimensions nécessaires à cette évaluation n'ont pas été négligées, telles que les conditions favorisant la participation d'une part [202] et, d'autre part, la qualité de vie à l'issue d'un dépistage [304]. Un modèle coût-efficacité a aussi été élaboré par Neilson et Whynes [202]. Ce modèle s'inspire de celui que Wagner et coll. ont utilisé pour l'OTA [290] et repris ultérieurement [291]. Celui de Neilson et Whynes apporte la possibilité de varier certains paramètres qui devaient demeurer fixes dans les modèles précédents de Wagner et coll. Il ajoute d'autres paramètres comme la participation et la qualité de vie.

Tableau C.1 Identification des stratégies

N°	Test	Notes
1.	Hemoccult	Prélèvements sur 3 jours; aucun test additionnel pour les résultats positifs ou négatifs[1].
2.	Hemoccult	Tous les positifs sont testés à nouveau; les résultats confirmés positifs passent au diagnostic; les négatifs au second tour subissent un troisième test; les positifs passent au diagnostic[1].
3.	Hemoccult	Comme en 1, sauf réhydratation des échantillons avant le développement de la coloration; les positifs passent au diagnostic[2].
4.	Hemoccult	Comme en 1, sauf réhydratation des échantillons avant le développement de la coloration; les positifs passent au diagnostic[2].
5.	Hemoccult	Comme en 1, sauf sur six jours au lieu de trois; pas de second test[3].
6.	Hemeselect	Test immunochimique[4].
7.	Hemoquant	Sensibilité à 1,5 mg d'hémoglobine par mg de selles[5].
8.	Hemoquant	Sensibilité à 2,0 mg/g [5].
9.	Hemoquant	Sensibilité à 3,0 mg/g[5].
10.	Fecatwin / Feca EIA	Jumelage d'un test au gaïac et d'un test immunochimique[6].
11.	Coloscreen	Test qui évite la manipulation des selles; la lecture est faite directement par le participant au dépistage[7].
12.	Ez-Detect	Test qui évite la manipulation des selles; la lecture est faite directement par le participant au dépistage[8].
13.	Questionnaire d'évaluation des risques	La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque donne un résultat positif (symptômes, conditions personnelles ou familiales)[9].
14.		Pas de dépistage.

Notes :

[1]Thomas, Pye, Hardcastle et coll., 1989 [272]
[2]Kewenter, Bjork, Haglind et coll., 1988 [150]
[3]Thomas, Pye, Hardcastle et coll., 1990 [273]
[4]Thomas, 1992 [271]
[5]St.John, McHutchinson, Deacon et coll., 1988 [259]
[6]Pye, Marks, Martin et coll., 1989 [217]
[7]Pye, Jackson, Thomas et coll.,1990 [216]
[8]Tate, Northway, Boyle et coll., 1989 [268]
[9]Castiglione et Ciatto, 1988 [49]

Tableau C.2 : Coûts et cancers ratés par 13 stratégies de dépistage [295])

	Coût total (million £)	Cancers décelés	Coût/ cancer décelé	Cancers ratés
1 Hemoccult	0,38	135	2 814	215
2 Hemoccult + 1	0,26	118	2 202	232
3 Hemoccult + 2	0,28	131	2 116	219
4 Hemoccult (rehyd)	0,5	145	3 456	205
5 Hemoccult (6 jours)	0,43	137	3 156	213
6 Hemeselect	1,03	192	5 356	158
7 Hemoquant 1.5	1,88	182	10 323	168
8 Hemoquant 2.0	1,82	172	10 569	178
9 Hemoquant 3.0	1,64	142	11 561	208
10 Feca	0,86	136	6 373	214
11 Coloscreen	0,66	99	6 691	251
12 Ez-detect	1,11	112	9 869	238
13 Questionnaire relié aux risques	1,45	169	8 582	181
14 Pas de dépistage	0	0	0	350

Tableau C.3 : Coût par AVAQ gagnée pour différentes simulations [305]

Simulations	Coût (livre sterling £, 1995-6) par AVAQ gagnée	
	Hommes	*Femmes*
1. Selon les résultats de l'étude (50-74 ans) [117]	5685	4951
7. Pour l'ensemble de la population du Royaume-Uni; participation selon 1	5665	4791
8. Comme en 2, mais durée selon espérance de vie; participation ajustée à l'âge	2047	1371
9. Participation diminuée après 6 ans et stable par la suite	2127	1426
10. Participation initiale à 70%, puis diminution de 10% à chaque ronde subséquente	2231	1686

Les transitions entre les différents états de santé prévus par le modèle semi-markovien en ce sens qu'il permet les « temps de rétention » (*holding time*) selon la nature de l'état et ce, en regard du suivant.

À la différence de la plupart des modèles décrits dans la présente section qui reposent sur des paramètres hypothétiques, celui de Whynes et coll. [305] permet des simulations à partir des données réelles de l'essai comparatif randomisé effectué à Nottingham [117].

Les auteurs ont choisi d'exprimer les résultats de leur évaluation en termes de « coût additionnel par année de vie, ajustée pour la qualité » -

AVAQ - (*quality-adjusted life years: QALY*). Leur démarche constitue une analyse coût-utilité plutôt qu'une analyse coût-efficacité. Les résultats pour les différentes simulations comparant l'effet d'un dépistage à l'absence de celui-ci sont présentés au tableau C.3.

Toutes les simulations sont plus avantageuses ou équivalentes aux résultats de l'étude de référence (simulation 1). Malgré les réserves quant à l'extrapolation trop hâtive de ces constats à des conditions réelles, les auteurs soulignent d'une part que le coût par AVAQ gagnée avec le dépistage du cancer du sein aurait été d'environ 6000 £ en 1995 et d'autre part, que les estimations initiales [91] ont fait l'objet de critiques.

En terminant, les auteurs insistent sur plusieurs facteurs limitatifs de leur simulation. En conditions réelles, il faudrait tenir compte des coûts d'implantation de nombreuses unités d'endoscopie ainsi que des coûts de gestion de la participation et du suivi des sujets. Par ailleurs, les nombreux efforts déployés pour améliorer la performance des tests de sang fécal pourraient porter fruit, à moins d'être supplantés par des stratégies telles qu'une seule sigmoïdoscopie [19], ce qui modifierait le tableau des coûts.

Tableau C.4 : Paramètres retenus selon les auteurs

Paramètres	Wagner, 1990 [290] Valeur	Wagner, Tunis Et al.,1995 [292] Valeur (étendue)	Wagner, Tunis et al., 1996 [293] Valeur (étendue)	Eddy, 1990 [76] Valeur (étendue)	Miller, 1997 [311] Valeur (étendue)
Population soumise au dépistage (âge)	65+	50 à 85	50, à vie	50-74	
SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC					
Sensibilité du test de sang fécal occulte pour polypes	10%	10%	10% (5%)		
Sensibilité du test de sang fécal occulte pour cancers	40%	40% 40-85%	60% (40%)	60%	60% (40-80%)
Sensibilité de la colonoscopie pour polypes et cancers		90%	90%		Cancer: 97 (90-97), <polypes: 79 (73-84) >polypes: 85 (85-90)
Pourcentage de résultats faux négatifs pour le test de sang fécal occulte	60%			40%	
Pourcentage de résultats faux positifs pour le test de sang fécal occulte	2%			2%	
Pourcentage de résultats faux négatifs pour la coloscopie				5%	
Pourcentage de résultats faux négatifs pour la sigmoïdoscopie flexible	8%			15%	
Pourcentage de résultats faux négatifs pour le lavement baryté en double contraste (LBDC)				15%	
Pourcentage de résultats faux positifs pour le LBDC					
Sensibilité du lavement baryté double contraste pour polypes et cancers		70% (60%-80%)	70% (50%)		Cancer: 84 (78-90), <polypes: 67 (52-82) >polypes: 82 (73-91)
Sensibilité de la sigmoïdoscopie flexible pour polypes et cancers		90% (85%-95%)	90%		Cancer: 97 (88-98), <polypes: 73 (73-88) >polypes: 97 (88-98)
Sensibilité de la sigmoïdoscopie flexible pour :					
- polypes destinés à progresser au cancer décelable en clinique	92%				
- polypes destinés à ne pas progresser	98%				
Sensibilité de la sigmoïdoscopie flexible pour cancer colorectal	92%				96,7% (88-98%)
Portée de la sigmoïdoscopie flexible		50% (35%-70%)	50% (35%)		50% (50-60%)
Portée d'un sigmoïdoscope flexible de 60 cm pour :					
- polypes destinés à progresser au cancer décelable en clinique	35%				
- polypes destinés à ne pas progresser	70%				
- cancer colorectal	35%				
Spécificité de la sigmoïdoscopie flexible	95%				Cancer: 94 (92-96), <polypes: 92 (92-92) >polypes: 94 (92-94)
Spécificité du test de sang fécal occulte	98%	90% (90-98%)	90% (98%)		
Spécificité du test de sang fécal occulte pour le cancer					92% (90-94%)
Spécificité de la coloscopie		100%	100%		Cancer: 98 (96-100), <polypes 98 (96-98), >polypes: 98 (96-98)

Tableau C.4 (suite) : Paramètres retenus selon les auteurs

Paramètres	Wagner, 1990 [290] Valeur	Wagner, Tunis et al.,1995 [292] Valeur (étendue)	Wagner, Tunis et al., 1996 [293] Valeur (étendue)	Eddy, 1990 [76] Valeur (étendue)	Miller, 1997 [311] Valeur (étendue)
Sensibilité et spécificité du dépistage et du diagnostic (suite)					
Spécificité du lavement baryté en double contraste		98%	90%		Cancer: 98 (98-99,8); <polypes:75 (60-83); >polypes: 83,3 (70-92)
Sensibilité de la biopsie pour adénomes					98% (98-98%)
Spécificité de la biopsie pour adénomes					100% (100-100%)
PARAMÈTRES SOUS-JACENTES À LA DISTRIBUTION					
Polypes de grande taille en pourcentage pour tous polypes					10% (10-10%)
Polypes adénomateuses en pourcentage des polypes					50% (20-50%)
ÉVOLUTION NATURELLE DE LA SÉQUENCE POLYPE/CANCER					
Prévalence des polypes à l'âge de 50 ans		30%	30%		
Taux d'incidence annuelle des polypes		Selon l'âge: 50-65 ans; 1,33%/an 66-70 ans; 2%/an 70 ans et +; 1%/an	Selon l'âge: 50-65 ans; 1,33%/an 66-70 ans; 2%/an 70 ans et +; 1%/an		
Pourcentage de tous les cancers décelables en clinique et qui proviennent de polypes	57%	70% (56-90%)	70% (95%)	93%	
Pourcentage de polypes progressant au cancer				5%	
Pourcentage de cancers détectés au stade précoce, sans dépistage	35%	40%	40%		
Pourcentage de polypes et cancers de novo décelables à l'aide d'un sigmoïdoscope de 60 cm				55%	
Pourcentage des polypes et cancers de novo décelables à l'aide d'un Colonoscope				95%	
Pourcentage des polyopes et cancers de novo décelables à l'aide d'un lavement baryté en double contraste				92%	
Incidence annuelle de cancer, sans dépistage		Selon l'âge (SEER)	Selon l'âge (SEER)		
Nombre d'années nécessaires à un adénome (5mm ou 1 cm) pour progresser au cancer	(5 mm) 6 ans			7 ans (0-14)	
Nombre d'années nécessaires à un nouveau cancer colorectal invasif pour progresser à un cancer avancé (pour les cancers destinés à être décelés en clinique)	1 an			4 ans	
Nombre d'années nécessaires à un cancer avancé, destiné à être décelé en clinique, pour être décelé	1 an				

Tableau C.4 (suite) : Paramètres retenus selon les auteurs

Paramètres	Wagner, 1990 [290] Valeur	Wagner, Tunis et al.,1995 [292] Valeur (étendue)	Wagner, Tunis et al., 1996 [293] Valeur (étendue)	Eddy, 1990 [76] Valeur(étendue)	Miller, 1997 [311] Valeur (étendue)
Évolution naturelle de la séquence polype/cancer (suite)					
Pourcentage des cancers décelés en clinique à un stade précoce	40%				
Prévalence d'un cancer latent au cours d'une vie à l'âge de 65 ans	5 / 1 000				
Incidence annuelle de cancers latents au cours d'une vie	5 / 10 000				
Temps de résidence d'un cancer au stade précoce		2 ans	2 ans		
Pourcentage du temps de résidence total au stade précoce, avant la détection clinique (0-100%)		100%	100%		
Temps de résidence d'un cancer au stade avancé avant détection		2 ans	2 ans		
Survie générale de 5 ans pour cancer précoce		Selon l'âge (SEER)	Selon l'âge (SEER)		
Survie générale de 5 ans pour cancer avancé		Selon l'âge (SEER)	Selon l'âge (SEER)		
Temps de résidence d'un polype précancéreux qu'on peut déceler à l'aide de la SIGF, du LBDC, ou de la coloscopie		5 ans (1-20 ans)	10 ans	2 ans	
Temps de résidence d'un polype précancéreux qu'on peut déceler à l'aide du test de sang fécal occulte		5 ans (1-20 ans)	10 ans		
Complications et conséquences non intentionnelles					
Taux de complication à la coloscopie					0,85% (0,85-0,85%)
Taux de perforation du côlon lors de la coloscopie	0,1%	0,1%	0,0007	0,2%	15,87% (3,41-15,87%)
Taux de mortalité due à la coloscopie	0,02%	0,02%	0,0005		2,78% (0,29-2,78%)
Complication coloscopique mineure lors de complications					40,48% (40,48-40,48%)
Saignement majeur lors de complications à la coloscopie					39,68% (39,68-39,68%)
Taux de complication au lavement baryté en double contraste					0,03% (0,03-0,03%)
Taux de mortalité lors de complication au LBDC.					10,00% (5-25%)
Taux de complication à la sigmoïdoscopie flexible					0,03% (0,03-0,03%)
Taux de mortalité lors de complication à la sigmoïdoscopie flexible					2,78% (0,29-2,78%)
Taux de perforation lors du LBDC et de la sigmoïdoscopie flexible		0			
Taux de mortalité chirurgicale due à la résection colonique	7%	4%	2%	0,02%-0,045%	
Prévalence de cancers latents au cours de la vie, à l'âge de 50 ans		0,02%	0,02%		
Incidence annuelle de cancers latents au cours d'une vie		Selon l'âge: 50-65 ans: 0,02% 65-85 ans: 0,05%	Selon l'âge: 50-65 ans: 02% 65-85 ans: 0,05%		

Tableau C.4 (suite) : Paramètres retenus selon les auteurs

Paramètres	Shimbo, 1994 [249] Valeur	Paramètres	Lieberman, 1995 [170] Valeur
Population soumise au dépistage (âge)	40 à 75 ans	Taux de cancers sur 10 ans	2%
		Cancers prévalents (non évitables)	0,5%
Sensibilité et spécificité du dépistage et du diagnostic		Cancers incidents	1,5%
Sensibilité du test de sang fécal occulte biochimique (F)		Mortalité due au cancer	
Pour polypes	3 – 41%	Cancers non décelés	50%
Pour cancers de stade A	14 – 44%	Cancers décelés	30%
Pour cancers de stades B et C	25 – 92%	Prévalence des polypes	35%
Sensibilité du test de sang fécal occulte immunologique (IF)		Complications graves de la coloscopie	0,2%
Pour polypes	22 – 79%		
Pour cancers de stade A	34 – 62%		
Pour cancers de stades B et C	76 – 90%		
Sensibilité de la sigmoïdoscopie			
Pour polypes	90%		
Pour cancers	96%		
Sensibilité du lavement baryté en double contraste (B)			
Pour polypes	76 – 94%		
Pour cancers	77 – 94%		
Sensibilité de la coloscopie (P)			
Pour polypes	88 – 92%		
Pour cancers	84 – 99%		
Spécificité du test de sang fécal occulte biochimique (F)	85 – 100%		
Spécificité du test de sang fécal occulte immunologique (IF)	97 – 100%		
Spécificité de la sigmoïdoscopie	100%		
Spécificité du lavement baryté en double contraste (B)	94 – 99%		
Spécificité de la coloscopie (P)	100%		

Tableau C.5 : Exemples de coûts retenus selon les auteurs

Paramètres	Eddy, 1990 [76] Valeur ($)	Lieberman, 1995 [170] Valeur ($)	Wagner, 1990 [290] Valeur ($)	Shimbo, 1994 [249] Valeur ($)	Wagner et al., 1995 [292] Valeur ($)	Wagner et al., 1996 [293] Valeur ($)
Coûts						
Dépistage par test de sang fécal occulte	5	10	4		10	10
Biochimique				2		
Immunologique				7		
Dépistage par sigmoïdoscopie flexible	135	150	98	67	80	80
Dépistage par lavement baryté en double contraste	200			82	131	131
Dépistage par coloscopie	500	1 000		120	285	285
Diagnostic par coloscopie			411		285	285
Diagnostic par coloscopie avec polypectomie		1 500	653		434	434
Surveillance par coloscopie		(10 ans) 2 265			285	285
Préparation de l'intestin				16		
Préparation préhospitalisation						
Pathologie des tissus pour polypes et lésions			51		64	64
Biopsie				76		
Traitement initial d'un cancer				8 637		
Traitement initial par polypectomie				2 170		
Traitement d'un cancer précoce au cours d'une vie	14 674		20 000		35 000	35 000
Traitement d'un cancer avancé au cours d'une vie	20 179	25 000	30 000		45 000	45 000
Traitement d'une perforation colonique au cours d'une vie	10 000		20 000	3 700	35 000	35 000
Traitement de décès dus à la coloscopie			30 000			
Traitement d'un saignement important lors de complications				1 110		
Traitement de complications mortelles pour cancers de stade précoce		20 000	30 000			
Visite clinique d'une journée d'un patient externe				118		
Soins terminaux	23 460			7 407		
Taux d'actualisation (discount rate)					5% par année	5% par année

ANNEXE D :
COÛTS DU CANCER COLORECTAL AU QUÉBEC

ANNEXE D : COÛTS DU CANCER COLORECTAL AU QUÉBEC

La compilation et surtout la ventilation de certaines composantes des coûts du cancer colorectal au Québec vise à documenter divers volets des coûts du dépistage de ce cancer:

- les coûts du cancer colorectal pour le système de santé comparativement aux autres cancers pour conférer un ordre d'importance;
- l'épargne potentielle liée aux cancers évités grâce au dépistage;
- le coût du traitement des lésions de stades précoces en regard de celui des lésions de stades avancés;
- le coût de différentes stratégies de dépistage en vue d'en composer le rapport coût-efficacité.

Les données québécoises disponibles ont été consultées (publications, banques MedEcho, DRG, etc.). Elles ont été complétées par des estimations visant à définir les coûts de différentes stratégies de dépistage et leurs effets sur le système de santé.

D.1 Coûts annuels des hospitalisations

Les coûts annuels des hospitalisations pour cancer au Québec en 1994-1995 ont été étudiés dans le cadre des travaux du Comité consultatif sur le cancer [64].

« Compte tenu de l'importance des coûts hospitaliers dans le domaine du cancer, une analyse détaillée a été faite des hospitalisations en centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés (CHSGS). Cette analyse s'est concentrée sur les hospitalisations pour problèmes de santé physique. Les soins médicaux et chirurgicaux d'un jour, considérés par le ministère de la Santé et des Services sociaux comme un type de soins différents de l'hospitalisation de courte durée, de même que tous les services ambulatoires (urgence et cliniques externes) fournis en milieu hospitalier ne sont pas couverts par cette analyse. »

Pour les différents sièges de cancer, « le cancer du poumon est le siège pour lequel le coût estimé est le plus élevé avec des dépenses annuelles estimées à 59,8 millions $. Le cancer du côlon-rectum suit avec un coût estimé de 45,8 millions $. Les hospitalisations pour cancer du sein viennent au 3e rang (27,1 millions $). Les lymphomes exigent au Québec 25,3 millions $ et le cancer de la prostate, 17,8 millions $. »

Le cancer colorectal se situe au deuxième rang pour les coûts annuels liés aux hospitalisations avec décès selon le siège. Ces coûts « atteignent 21,7 millions $ (36,2 % des coûts) pour le cancer du poumon, 10,2 millions $ (22,2 % des coûts) pour le cancer du côlon-rectum, 7,1 millions $ (26,3 % des coûts) pour le cancer du sein et 3,3 millions $ (18,6 % des coûts) pour le cancer de la prostate. »

D.2 Ventilation des coûts du cancer colorectal

L'un des objectifs du dépistage du cancer colorectal est d'identifier les tumeurs malignes de stades encore précoces pour augmenter la survie. Il convient donc de rattacher des coûts tant au diagnostic qu'au traitement de ces cancers selon les différents stades au moment du diagnostic. Les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie sont différents selon les stades des cancers et leur siège (se référer à l'annexe A.8).

Pour l'année 1993, on a dénombré au Québec 1,6 fois plus de cancers du côlon que du rectum chez les hommes et 2,3 fois plus chez les femmes

[29]. Dans l'ensemble, il y aurait près de deux fois plus de cancers du côlon que du rectum.

De façon générale, « les coûts hospitaliers en oncologie sont particulièrement élevés lors du traitement initial et dans la période qui précède le décès » et « les coûts des hospitalisations évoluent avec l'âge d'une façon compatible à la somme des taux d'incidence et de mortalité » [64].

Les estimations effectuées à ce jour sont encore trop partielles pour ventiler les composantes. Les modélisations américaines imputent des coûts différents selon les stades des lésions; dans les modélisations britannique et danoise [117, 156], ces coûts ne sont pas considérés différents (section 5 et annexe C). En Nouvelle-Écosse, ces coûts apparaissent différents [205].

Pour définir des ordres de grandeurs de ces coûts ou de leurs principales composantes, des estimations ont été faites en tentant de suivre une cohorte fictive constituée de 4 100 nouveaux cas (2133 hommes et 1967 femmes), soit la moyenne des estimations annuelles en nouveaux cas de 1995 à 1997 [134, 135, 136]. Les paragraphes suivants décrivent les éléments qui ont été pris en considération.

Les honoraires professionnels et les coûts hospitaliers reliés aux différentes étapes ont été compilés: exploration et diagnostic, bilans préopératoires, interventions chirurgicales, chimiothérapie et radiothérapie selon les stades et le siège des lésions et suivis. Les coûts encourus par les patients n'ont pas été inclus.

Au Québec, les taux de survie après un diagnostic de cancer colorectal sont de 72 % après un an, 63 % après 2 ans, 57 % après 3 ans, 54 % après 4 ans et 52 % après 5 ans [64]. À défaut de modélisation de l'effet de cette survie sur les coûts des traitements selon les stades des lésions pour un horizon de 5 ans ou plus, la tentative d'estimation des coûts a été limitée à ceux de la première année.

Le cheminement des nouveaux cas a été reconstitué après consultation auprès d'omnipraticiens et de spécialistes. Il demeure très schématique et sert d'exploration aux étapes que franchirait une cohorte constituée de nouveaux cas.

D.3 Éléments de calcul des coûts de diagnostic et de traitement du cancer colorectal

Les honoraires et les coûts hospitaliers ont été dissociés pour la plupart. Pour certaines procédures, les coûts disponibles étaient combinés (honoraires et coûts hospitaliers). Les détails ne sont pas mentionnés dans la présente annexe pour fin de concision. Un seul exemple de calcul sera illustré, celui du coût moyen des honoraires des omnipraticiens pour un examen complet majeur.

En effet, les événements déclencheurs qui incitent les patients à consulter un médecin, le plus souvent un omnipraticien dans un premier temps, peuvent être des symptômes ou d'autres motifs: examen périodique, assurances, urgence, etc. Parmi les examens que peuvent effectuer les omnipraticiens dans le processus diagnostic du cancer colorectal (tableau D.1), l'examen complet majeur est retenu.

Diagnostic - Les honoraires des omnipraticiens pour un examen médical sont différents s'il s'agit de patients âgés de moins de 70 ans ou de 70 ans ou plus. D'après l'âge des nouveaux cas déclarés au Québec en 1993, 52 % avaient 70 ans ou plus: 2 040 sur 3 899 [29] : 54,10 + 58,00)/2 = 56,05 $ (se référer au tableau D.1).

Sang occulte dans les selles - Annuellement, il y a près de 80 000 procédures n° 2553a (sang dans les selles) effectuées dans les laboratoires des

Tableau D.1 : Tarif des examens effectués par les omnipraticiens

Âge des patients	< 70 ans	≥ 70 ans
Examen ordinaire	14,70 $	15,70 $
Examen complet	29,30 $	31,65 $
Examen complet majeur	54,10 $	58,00 $

hôpitaux (sans compter les tests effectués dans les salles d'urgence). On pourrait imputer arbitrairement trois procédures 2553a par diagnostic de cancer colorectal, à 7 $ par procédure (les coûts de ce test sont ceux d'un centre hospitalier, extrapolés à l'ensemble).

Consultations auprès de spécialistes - Les nouveaux cas adressés à un chirurgien pour consultation entraîneront la plupart du temps une consultation auprès d'un gastro-entérologue qui procédera à une coloscopie, et (ou) auprès d'un radiologiste qui procédera à un lavement baryté en double contraste.

Même si un certain pourcentage de patients ne pourront pas subir ces procédures, le nombre de nouveaux cas est utilisé ici pour constituer une limite supérieure. Il semble qu'en pratique, un tiers des nouveaux cas subirait une coloscopie et qu'un autre tiers subirait un lavement baryté en double contraste, accompagné d'une sigmoïdoscopie souvent effectuée par le chirurgien au tarif d'une coloscopie courte. Pour le dernier tiers, on aurait recours aux deux approches diagnostiques (endoscopique et radiologique). Au cours de la coloscopie, une biopsie et une polypectomie auront été pratiquées, dont les coûts s'ajouteront puisqu'il s'agit de nouveaux cas déclarés.

Bilans préopératoires - Une fois le diagnostic posé, le bilan préopératoire habituel pour un nouveau cas comprend les tests suivants: SMAC, ECG, urine, croisement sanguin, enzymes (4), bilirubine, CEA, radiographie pulmonaire, échographie, cardiologie, tomographies, évaluation anesthésique. Ce bilan préopératoire mènera à la conclusion qu'un certain nombre de nouveaux cas ne sera pas opérable: ce pourcentage a été fixé à 12 % de l'ensemble, soit la moitié des cas de stades IV.

Chirurgie - Suivent ensuite, pour les cas opérables, les coûts d'anesthésie, de salle d'opération et de soins anesthésiques postopératoires. Les coûts des actes chirurgicaux ont été estimés à partir de données de *Cancer Surgery in Ontario* [138]. Le tableau D.2 détaille comment s'est fait cet exercice.

Suivis et traitements selon les stades - Parmi les nouveaux cas de CCR, le nombre de cancers du côlon et du rectum a été départagé pour les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie, différents pour le côlon et le rectum. Dans l'ensemble, il y aurait 1,9 fois plus de cancers du côlon que du rectum. La répartition des nouveaux cas selon chaque stade serait d'environ 25 % par stade, soit 671 cancers du côlon et 354 cancers du rectum.

Les suivis des cas de stades I et II pour le cancer du côlon et de stade I pour le rectum comprennent: premiers rendez-vous à 2 semaines et (ou) à 4 semaines, suivis aux 3 mois pendant un an, et aux 6 mois l'année suivante. Par la suite, les rendez-vous sont annuels.

Tableau D.2 : Évaluation des coûts chirurgicaux reliés au cancer colorectal à partir de données ontariennes

d'après Iscoe (1997)[138]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Code CCP	Total CRC	%	Actes équival.	Nom	Nombre d'actes	Coûts	Coût approx. par acte	Nombre de cas de CCR
Partial excision of large intestine				Colectomie partielle				
Multiple segmented resection of large intestin 57.51	13	0,2%	5163	2 chirurgiens (1 périnéal)	20	3 538 $	177 $	9
Cecectomy 57.52	74	1,3%	5030	Caecostomie	77	13 604 $	177 $	63
Right hemicolectomy 57.53	1701	29,8%	5142	Hémicolectomie droite	3659	997 906 $	273 $	1220
Resection of transverse colon 57.54	195	3,4%	5154	Résection du colon transverse ou segment du colon gauche	2593	668 526 $	258 $	140
Left hemicolectomy 57.55	556	9,7%	5164	Hémicolectomie gauche	1643	515 564 $	314 $	399
Sigmoidectomy 57.56	908	15,9%		"Sigmoïdectomie"				
Other partial excision of large intestine 57.59	316	5,5%		Autre excision part. du gr. int.				
	1224	21,4%					400 $	878
				Colectomie totale				
Total colectomy 57.6	52	0,9%	5232	avec iléo-rectostomie	501	210 971 $	421 $	
			5233	1 chirurgien	136	70 110 $	516 $	
			5234	2 chirurgiens (1 abdominal)	54	26 461 $	490 $	
			5235	2 chirurgiens (1 périnéal)	23	4 440 $	193 $	
					714	311 982 $	437 $	37
				Rectum				
				Exérèse tumeur rectum par				
Local excision of rectal lesion or tissue 60.24	154	2,7%	5182	voie anale	716	100 130 $	140 $	
			5183	voie périn. ou abd.	98	18 971 $	194 $	
					814	119 101 $	146 $	110
Other pull-through resection of rectum 60.39	23	0,4%		Proctectomie				
Abdominoperineal resection of rectum 60.4	556	9,7%		Résection abdominopérinéale du rectum avec pull-through ou colostomie				
	579	10,1%	5242	1 chirurgien	212	130 200 $	614 $	
			5243	2 chir. (1 abdominal)	355	127 478 $	359 $	
			5244	2 chir. (1 périnéal)	158	26 601 $	168 $	
								0
Other resection of rectum				Autre résection du rectum				
Anterior resection with conc. colostomy 60.51	99	1,7%	5240	Résection antérieure avec colostomie	4950	1 667 286 $	337 $	
Other anterior resection 60.52	800	14,0%	5241	Autre résection antérieure	34	10 595 $	312 $	
	899	15,7%			4984	1 677 881 $	337 $	645
Posterior resection 60.53	6	0,1%		Non calculé				4
Duhamel resection 60.54	2	0,0%		Non calculé				1
Hartmann resection 60.55	124	2,2%	5165	Résection Hartman	1790	579 676 $	324 $	
			5166	± équiv.	391	177 208 $	453 $	
					2181	756 884 $	347 $	89
Other resection of rectum 60.59	137	2,4%	5246		18	7 907 $	439 $	98
Total :	5716							4 100

D.3 : Coûts de quelques composantes d'un dépistage du cancer colorectal

Recrutement	Les coûts du recrutement n'ont pas été considérés (constitution de listes d'appel, feuillets explicatifs accompagnant les invitations, envois postaux, etc.)	
Tests de sang fécal occulte	Les participants au dépistage effectueraient les prélèvements et la préparation des échantillons de selles sur des plaquettes qu'ils posteraient ou porteraient eux-mêmes aux laboratoires désignés pour analyse	
	Coûts d'un carton et de l'analyse d'un test au gaïac :	***7,00 $*** [1]
	Estimation pour HemeSelect (d'après les prix américains après conversion)(test immunologique)	***46,72 $***
Endoscopie et radiographie	Coloscopie :	***312,50 $*** [2]
	Polypectomie :	***40,00 $*** [3]
	Sigmoïdoscopie :	***70,00 $*** [4]
	Lavements barytés en double contraste :	***104,35 $*** [2]
	Une unité composée de deux salles bien équipées pour la coloscopie coûterait environ 350 000 $.	

[1] Coûts encourus dans un pavillon d'un centre hospitalier, extrapolés à l'ensemble
[2] Coûts encourus dans un pavillon d'un centre hospitalier, extrapolés à l'ensemble
[3] Coût moyen arbitraire des honoraires
[4] Dans ces coûts, 35 $ sont une moyenne arbitraire des honoraires et les autres 35 $ couvriraient les coûts hospitaliers

Pour les lésions du côlon de stade III et celles du rectum de stades II et III, la chimiothérapie (modalités décrites à l'annexe A, section A.8) a été prise en compte. Et pour les lésions de stades III des cancers du rectum, le traitement par radiographie a été utilisé.

On calcule qu'il y a environ 25 % des nouveaux cas de cancers du côlon et du rectum qui nécessitent un traitement de phase IV. La moitié serait opérable à des fins palliatives; l'autre moitié ne le serait pas. Les cas de stade IV (survie inférieure à 50 % après un an) subiront dans l'intervalle chimiothérapie, radiothérapie et autres soins palliatifs.

Bilan annuel - Les tests incluent: radiographie pulmonaire, échographie abdominale, FSC, CEA, bilan hépatique.

Le tableau D.3 présente les coûts de quelques composantes d'un dépistage notamment, sur les tests de sang fécal occulte et sur l'endoscopie et la radiographie.

ANNEXE E :

ESTIMATION SOMMAIRE DU COÛT DE DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

Tableau E.1 : Estimation de l'incidence du cancer colorectal (CCR) chez les hommes et les femmes de 50 à 79 ans en 1995 au Québec

	Point de départ : données québécoises (1993)						Extrapolation pour 1995	
Groupes d'âge	**Population Hommes**	**Nombre de cas de CCR en 1993**		**Population Femmes**	**Nombre de cas de CCR en 1993**		**Population Hommes**	**Population Femmes**
	N			**N**			**N**	**N**
		Côlon	**Rectum**		**Côlon**	**Rectum**		
50 - 54	195 919	63	42	198 536	67	36	216 102	219 165
55 - 59	158 806	94	73	166 538	98	48	165 865	172 759
60 - 64	152 563	139	125	167 932	137	53	152 312	166 170
65 - 69	128 310	194	138	154 534	163	93	132 259	157 059
70 - 74	93 779	197	131	128 319	225	84	101 516	136 789
75 - 79	59 914	204	96	94 703	222	87	62 997	99 068
	789 291	891	605	910 562	912	401	831 051	951 010
Nombre de nouveaux cas (1993) :			**1 496**			**1 313**	**Nombre de nouveaux cas :**	**1575**	**1382**
Incidence (taux brut) :			**190**			**144**	(les chiffres de 1995 sont extrapolés à partir de ceux de 1993)		

Sources : Population de 1991 à 2016 [191]
Nombre de cas en 1993 [29]

À noter qu'il s'agit ici de la population âgée de 50 à 79 ans uniquement (nouveaux cas: 1 486 hommes + 1 313 femmes = 2 809) alors qu'en 1993, il y avait au total 3 899 nouveaux cas.

Annexe E : Estimation sommaire du coût de différentes stratégies de dépistage

Tableau et figure E.2 : Stratégies de dépistage (adaptation du modèle de Walker et Whynes (1992)) - Hommes

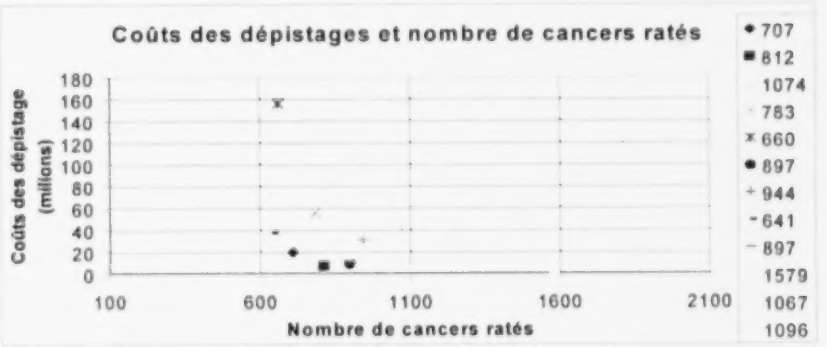
STRATÉGIES DE DÉPISTAGE Hommes
(adaptation du modèle de Walker et Whynes, 1992) [295]

1 H-II réhyd. (Mandel)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.92
Spécificité	Y	0.9
Coût	$	7
2 H-II non-hyd. (Mandel)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.81
Spécificité	Y	0.96
Coût	$	7
3 SF		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.97
Spécificité	Y	0.94
Coût	$	70
4 LB		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.84
Spécificité	Y	0.98
Coût	$	104
5 COL		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.97
Spécificité	Y	0.98
Coût	$	313
6 HSensa (Castiglione)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.72
Spécificité	Y	0.97
Coût	$	7
Coût moyen pour biopsies et/ou polypectomies	$	70
Population	N	831051
Prévalence	P1	0.0019

7 H-Select (Allison)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.67
Spécificité	Y	0.95
Coût	$	46.72
8 H-Select (Castiglione)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.99
Spécificité	Y	0.91
Coût	$	46.72
9 H-(réhydr.)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.72
Spécificité	Y	0.95
Coût	$	7
0 PAS DE DÉPISTAGE		
Participation	C	0
Prévalence	P	0.0019
Sensibilité	X	0
Spécificité	Y	0
Coût	$	0
10 H-(Hardcastle)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.54
Spécificité	Y	0.98
Coût	$	7
11 H-II (Kronborg)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.51
Spécificité	Y	0.99
Coût	$	7

Résultats

	Vrais positifs T=NCPX	Faux positifs F=NC(1-P) *(1-Y)	Positivement décelés T+F	Cancers décelés T	Cancers ratés NP-T	Coût (milions)
1 H-II réhyd. (Mandel)	872	49768	50640	872	707	19.40
2 H-II nonhyd. (Mandel)	767	9954	10721	767	812	6.90
3 FS : sigmoïdosc. flex.	505	29861	30366	505	1074	44
4 LB : lav. baryté d.c.	796	9954	10749	796	783	55.28
5 COL : coloscopie	919	9954	10873	919	660	156.14
6 HSensa (Castiglione)	682	14930	15613	682	897	8.42 $
7 H-Select (Allison)	635	24884	25519	635	944	31.33
8 H-Select (Castiglione)	938	44791	45729	938	641	37.67
9 H-réhyd.	682	24884	25566	682	897	11.54
0 PAS DE DÉPISTAGE	0	0	0	0	1579	0.00
10 H-(Hardcastle)	512	9954	10465	512	1067	6.80
11 H-II (Kronborg)	483	4977	5460	483	1096	5.23



H-II réhyd./nonhyd. = Hemoccult II avec et sans réhydratation

Source des paramètres utilisés selon les stratégies :

1 et 2	Mandel, Bond, Church et al. (1993) [181]
3, 4 et 5	Winawer, Fletcher et al. (1997) [311]
6 HemeSensa	Castiglione, Sala, Ciatto et al (1994) [150]
7 HemeSelect	Allison, Tekawa et al. (1996) [9]
8 HemeSelect	Castiglione, Sala, Ciatto et al (1994) [50]
9 Hemoccult	Walker, Whynes (1992), stratégie n° 4 (section C.8) [295]
10 Haemoccult	Hardcastle, Chamberlain et al., 1996 [117]
11 Hemoccult-II	Kronborg, Fenger et al., 1996 [156]

Annexe E : Estimation sommaire du coût de différentes stratégies de dépistage

Tableau et figure E.3 : Stratégies de dépistage (adaptation du modèle de Walker et Whynes (1992)- Femmes

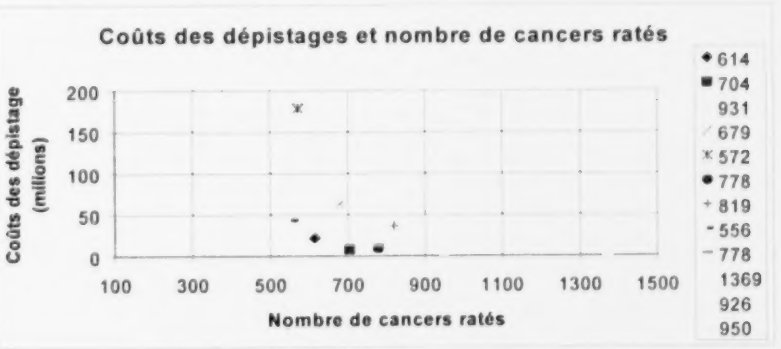
STRATÉGIES DE DÉPISTAGE Femmes
(adaptation du modèle de Walker et Whynes, 1992) [295]

1 H-II réhyd. (Mandel)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.92
Spécificité	Y	0.9
Coût	$	7
2 H-II non-hyd. (Mandel)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.81
Spécificité	Y	0.98
Coût	$	7
3 SF		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.97
Spécificité	Y	0.94
Coût	$	70
4 LB		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.84
Spécificité	Y	0.98
Coût	$	104
5 COL		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.97
Spécificité	Y	0.95
Coût	$	313
6 HSensa (Castiglione)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.72
Spécificité	Y	0.97
Coût	$	7
Coût moyen pour biopsies et/ou polypectomies	$	70
Population	N	951010
Prévalence	P1	0.00144

7 H-Select (Allison)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.67
Spécificité	Y	0.95
Coût	$	46.72
8 H-Select (Castiglione)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.99
Spécificité	Y	0.91
Coût	$	46.72
9 H-(réhydr.)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.72
Spécificité	Y	0.95
Coût	$	7
0 PAS DE DÉPISTAGE		
Participation	C	0
Prévalence	P	0.00144
Sensibilité	X	0
Spécificité	Y	0
Coût	$	0
10 H-(Hardcastle)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.54
Spécificité	Y	0.98
Coût	$	7
11 H-II (Kronborg)		
Participation	C	0.6
Sensibilité	X	0.51
Spécificité	Y	0.99
Coût	$	7

Résultats

	Vrais positifs T=NCPX	Faux positifs F=NC(1-P) *(1-Y)	Positivement décelés T+F	Cancers décelés T	Cancers ratés NP-T	Coût (millions)
1 H-II réhyd. (Mandel)	756	56978	57734	756	614	22.12
2 H-II nonhyd. (Mandel)	666	11396	12061	666	704	7.82
3 FS : sigmoidosc. flex.	438	34187	34625	438	931	51
4 LB : lav. baryté d.c.	690	11396	12086	690	679	63.17
5 COL : coloscopie	797	11396	12193	797	572	178.66
6 HSensa (Castiglione)	592	17094	17685	592	778	9.57 $
7 H-Select (Allison)	551	28489	29040	551	819	35.79
8 H-Select (Castiglione)	813	51281	52094	813	556	43.02
9 H-réhyd.	592	28489	29081	592	778	13.14
0 NO SCREEN	0	0	0	0	1369	0.00
10 H-(Hardcastle)	444	11396	11839	444	926	7.73
11 H-II (Kronborg)	419	5698	6117	419	950	5.94



H-II réhyd./nonhyd. = Hemoccult II avec et sans réhydratation

Source des paramètres utilisés selon les stratégies :

1 et 2 :	Mandel, Bond, Church et al. (1993) [181]
3, 4 et 5 :	Winawer, Fletcher et al. (1997) [311]
6 : HemeSensa	Castiglione, Sala, Ciatto et al (1994) [50]
7 : HemeSelect	Allison, Tekawa et al. (1996) [9]
8 : HemeSelect	Castiglione, Sala, Ciatto et al (1994) [50]
9 : Hemoccult	Walker, Whynes (1992), stratégie n° 4 (section C.8) [295]
10: Haemoccult	Hardcastle, Chamberlain et al., 1996 [117]
11: Hemoccult-II	Kronborg, Fenger et al., 1996 [156]

Annexe E : Estimation sommaire du coût de différentes stratégies de dépistage

Tableau E.4
Coûts potentiels générés par différentes stratégies après une seule campagne de dépistage (participation constante à 60 p. cent)

	Hommes			Femmes			*Total regroupé pour les deux sexes*		
Stratégies	Cancers dépistés	Coûts (millions)	Coût / cancer Dépisté	Cancers dépistés	Coûts (millions)	Coût / cancer dépisté	Cancers dépistés	Coûts (millions)	Coût / cancer dépisté
Hemoccult II avec réhydratation (Mandel, 1993) [181]	872	19,4	22 248	756	22,1	29 259	1 628	41,5	25 504
Hemoccult II sans réhydratation (Mandel, 1993) [181]	767	6,9	8 996	666	7,8	11 712	1 433	14,7	10 258
Hemoccult avec réhydratation (Walker, 1992) [295]	682	11,5	16 921	592	13,1	22 196	1 274	24,7	19 372
Haemoccult sans réhydratation (Hardcastle et al., 1996) [117]	512	6,8	13 281	444	7,7	17 342	956	14,5	15 167
Haemoccult-II sans réhydratation (Kronborg et al., 1996) [156]	483	5,2	10 766	419	5,9	14 081	902	11,1	12 306
HemeSensa (Castiglione, 1994) [50]	682	8,4	12 346	592	9,6	16 166	1 274	18,0	14 121
HemeSelect (Castiglione, 1994) [50]	938	37,7	40 160	813	43,0	52 915	1 751	80,7	46 082
HemeSelect (Allison, 1996) [9]	635	31,3	49 339	551	35,8	64 955	1 186	67,1	56 594
Sigmoïdoscopie (Winawer, 1997) [311]	505	44,0	87 129	438	51,0	116 438	943	95,0	100 742
Lavements barytés en double contraste (Winawer, 1997) [311]	796	55,3	69 447	690	63,2	91 551	1 486	118,5	79 711
Coloscopie (Winawer, 1997) [311]	919	156,0	169 750	797	178,7	224 166	1 716	334,7	195 023

Sans dépistage, il y aurait eu 1 579 cas de cancer colorectal chez les hommes et 1 369 chez les femmes, pour un total de 2 948.
Avec 60 % de participation, le nombre de cancers décelables se chiffre à 1 769.

ANNEXE F :

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS D'ORGANISMES NORD-AMÉRICAINS SUR LE DÉPISTAGE ET LA SURVEILLANCE DU CANCER COLORECTAL

ANNEXE F : PRINCIPALES RECOMMANDATIONS D'ORGANISMES NORD-AMÉRICAINS SUR LE DÉPISTAGE ET LA SURVEILLANCE DU CANCER COLORECTAL

Les recommandations de l'***American Gastroenterological Association*** [311] ont été entérinées par la majorité des associations ou organismes suivants: *American Cancer Society; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Crohn's and Colitis Foundation of America; Oncology Nursing Society;* et *Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons*. L'essentiel des recommandations a été regroupé ci-dessous:

Pathologies ciblées :

- Cancers et polypes colorectaux

Populations ciblées :

Risque moyen

- Toute personne de 50 ans ou plus, sans facteur de risque :
  - un test annuel de sang fécal occulte; ou
  - une endoscopie par sigmoïdoscopie souple tous les 5 ans; ou
  - un lavement baryté en double contraste, tous les 5 ou 10 ans; ou
  - une coloscopie aux 10 ans.
- Les personnes dont les tests de dépistage sont positifs devraient passer un examen diagnostique du côlon selon les recommandations de leur médecin :
  - une coloscopie; ou
  - un lavement baryté en double contraste et une endoscopie par sigmoïdoscope souple.

Risque plus élevé

- Les personnes présentant des facteurs de risque personnels ou familiaux doivent être évalués en regard du dépistage considéré.

Cas symptomatiques

- Les personnes dont les symptômes évoquent un cancer colorectal ou des polypes devraient subir des examens diagnostiques: ces personnes ne devraient pas faire partie du dépistage.

Surveillance après des interventions thérapeutiques ou préventives :

- Un suivi devrait être considéré après le traitement d'un cancer colorectal, l'excision de polypes adénomateux ou devant des états de prémalignité, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin.

Conditions préalables au dépistage:

- les intervenants qui effectuent les tests doivent avoir les compétences requises et les tests doivent être effectués correctement;
- le dépistage doit être étayé d'efforts pour optimiser la participation des patients et des intervenants, tant durant le dépistage qu'au cours des suivis diagnostiques appropriés;
- les candidats au dépistage devraient recevoir l'information pertinente sur les risques et les avantages des diverses procédures de dépistage.

Ces recommandations sont stratifiées selon les risques encourus ou la présence de symptômes. On note une insistance explicite pour certaines

conditions préalables au dépistage, notamment la formation des intervenants et l'information aux participants.

Les recommandations de l'*American Gastrointestinal Association*, organisme initialement mandaté par l'*Agency for Healthcare Policy and Research*, ont été reprises par l'***American Cancer Society*** *(ACS)* avec quelques modifications [43]. L'*ACS* précise des recommandations de dépistage et de surveillance des polypes et des cancers colorectaux adaptées à trois niveaux de risques.

Ces niveaux sont qualifiés de « moyen » chez les personnes de 50 ans et plus qui ne correspondent pas aux deux autres niveaux.

Le niveau « modéré » englobe des personnes à risque croissant: les personnes porteuses d'un polype adénomateux inférieur à 1 cm; celles dont le polype est supérieur à 1 cm ou qui portent plusieurs polypes, quelle que soit leur taille; antécédents personnels de résection curative d'un cancer colorectal; antécédents familiaux de cancer colorectal ou de polypes adénomateux chez un parent du premier degré et d'âge inférieur à 60 ans, ou chez deux parents ou plus du premier degré, quel que soit leur âge; cancer colorectal chez d'autres parents (non compris dans les catégories précédentes).

Le niveau « élevé » est défini par des antécédents familiaux de polypose adénomateuse familiale, de cancer colorectal héréditaire non polyposique ou des antécédents personnels de maladies inflammatoires de l'intestin.

L'*ACS* recommande pour les personnes asymptomatiques à risque moyen que le dépistage débute à 50 ans. Pour les personnes à risque modéré et élevé, le dépistage et la surveillance devraient commencer plus tôt, selon la nature des facteurs de risque.

On note que le test du sang fécal occulte annuel est jumelé d'emblée à une sigmoïdoscopie aux 5 ans, contrairement aux choix laissé par l'*AGA*. La coloscopie aux 10 ans ou le lavement baryté en double contraste (LBDC) aux 5 à 10 ans font partie des autres options. Le toucher rectal devrait précéder les examens radiologiques et endoscopiques.

L'*ACS* utilise abondamment la notion d'évaluation complète du côlon et semble laisser le choix entre coloscopie et LBDC, comme si les performances de ces deux procédures étaient considérées équivalentes. Des réserves n'ont pas tardé à être formulées à ce sujet [221].

Le groupe ***U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*** [285] fonde ses recommandations sur les données les plus probantes. Ce groupe recommande que toutes les personnes de 50 ans ou plus subissent annuellement un test de sang fécal occulte ou une sigmoïdoscopie (sans mention de fréquence) ou les deux (sans mention de fréquence également).

Les preuves pouvant étayer le choix entre l'une ou l'autre, ou un jumelage, de ces méthodes demeurent insuffisantes aux yeux de ce groupe. Il en est de même quant aux preuves pour ou contre le dépistage de routine par toucher rectal, lavement baryté ou coloscopie, bien que des restrictions puissent être formulées dans certaines situations cliniques. Les personnes dont les antécédents familiaux comprennent un syndrome héréditaire associé à un risque élevé de cancer colorectal devraient être prises en charge.

Les recommandations du groupe *USPSTF*, comme celles du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique font présentement l'objet de révision. À titre informatif, les recommandations canadiennes actuelles sont résumées dans le tableau F.1.

Annexe F : Principales recommandations d'organismes nord-américains sur le dépistage et la surveillance du cancer colorectal

Tableau F.1 : Recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique (1994 et 1996)

Intervention	Efficacité	Preuves / Recommandations
Hemoccult, multiphasique	Patients > 40 ans Sensibilité: annuel: 49%; aux 2 ans: 38%	Preuves insuffisantes pour inclusion ou exclusion
	Patients avec antécédents familiaux	Preuves insuffisantes pour inclusion ou exclusion
	Patients ayant parenté souffrant du syndrome de cancer familial	Preuves acceptables pour exclusion
Sigmoïdoscopie	Patients > 40 ans ou ayant des antécédents familiaux	Preuves insuffisantes pour inclusion ou exclusion
	Patients ayant parenté atteinte du syndrome de cancer familial	Preuves acceptables pour exclusion
Coloscopie	Patients > 40 ans ou ayant des antécédents familiaux	Preuves insuffisantes pour inclusion ou exclusion
	Patients ayant parenté atteinte du syndrome de cancer familial	Preuves acceptables pour exclusion

Source : Solomon et McLeod [253, 254]

RÉFÉRENCES

1. Abdul-Fattah A, Nakama H, Zhang B, Uehara Y, Fujimori K. Diagnostic value of immunochemical fecal occult blood test for small colorectal neoplasms. Eu J Med Res 1997;2(5):227-30.

2. Agrez MV, Coory M, Cockburn J. Population screening for colorectal carcinoma with fecal-occult blood testing. Are we sufficiently informed? Cancer 1998;82(10): 1803-7.

3. Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S Taylor WF, Owen RA. Fecal blood level in health and disease: A study using HemoQuant. N Engl J Med 1985;312: 1422.

4. Ahlquist DA. Approach to the patient with occult gastrointestinal bleeding. Yamada T, MD. Textbook of Gastroenterology. 2nd edition. Vol. 1. Philadelphia, PA: JB Lippincott Company, 1995 p. 699-717.

5. Ahlquist DA. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: Can we afford to do this? Gastroenterol Clin North Am 1997; 26(1): 41-55.

6. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, McGill DB, Loprinzi CL, O'Connell MJ, et al. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. JAMA 1993;269(10):1262-7.

7. Allison JE. Review article: faecal occult blood testing for colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998;12(1):1-10.

8. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. Ann Intern Med 1990;112(5):328-33.

9. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 1996;334(3):155-9.

10. American Cancer Society (ACS). American Cancer Society updates guidelines for colorectal cancer detection. Http://www.cancer. org/media/1may14.html; 1997.

11. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Infection control during gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc 1988;34(Suppl):37S-40S.

12. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy - Technology Assessment. Http://www.asge.org/ library/ ta/techas8.html; 1993.

13. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Ad Hoc Committee on Disinfection. Reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. Gastrointest Endosc 1996; 43:540-6.

14. American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS). Practice parameters for the detection of colorectal neoplasms. 1992;35(4):389-90.

15. Arveux P, Durand G, Milan C, Bedenne H, Levy D, Doan BD, Faivre J. Views of a general population on mass screening for colorectal cancer: the Burgundy Study. Prev Med 1992;21(5):574-81.

16. Arveux P, Lejeune C, Pitard A. Conférence de consensus - Textes des experts: Coûts d'un programme efficient de dépistage du

cancer du côlon. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:S49-S55.

17. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954;139:846-52.

18. Atkin WS. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10(3):219-23.

19. Atkin WS, Cuzick J, Northover JM, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy [see comments]. Lancet 1993;341(8847):736-40.

20. Atkin WS, Hart A, Edwards R, McIntyre P, Aubrey R, Wardle J, et al. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. Gut 1998; 42(4):560-5.

21. Audisio RA, Setti-Carraro P, Segala M, Capko D, Andreoni B, Tiberio G. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis. Ann Surg Oncol 1996; 3(4):349-57.

22. Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC). Colorectal cancer screening. Camberra (ACT) : Australian Government Publishing Service; 1997.

23. Baba S. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1997; 40(Supplement):s86-s95.

24. Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1996; 91(1): 44-8.

25. Barkun AN, Parent J. Gastrointestinal endoscopy - a Canadian perspective. Gastrointest Endosc 1998;47(6):557-9.

26. Battista RN, Fletcher SW, et al. Making recommendations on preventive practices: methodological issues. Am J Prev Med 1988;4(suppl. 4):53-67.

27. Bazzoli F, Fossi S, Sottili S, Pozzato P, Zagari RM, Merelli MC, et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer. Gastroenterology 1995;109(3):783-8.

28. Beart RW, Steele GD, Menck HR, Chmiel JS, Ocwieja KE, Winchester DP. Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: A national survey of the commission on cancer. J Am Coll Surg 1995;181:225-36.

29. Beaupré M, Conception, coordination, analyse des données et rédaction. Surveillance du cancer au Québec: nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité, année 1993. Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux; 1996. (Analyses et Surveillance; vol 1).

30. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. Cancer 1992;69(4):883-8.

31. Berkel HJ, Holcombe RF, Middlebrooks M, Kannan K. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. Epidemiol Rev 1996;18(2):205-17.

32. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. Br J Surg 1997; 84(9): 1274-76.

33. Bishop T, Finan P, Turner G et al. Effective Health Care. The management of colorectal cancer. UK: NHS Centre for Re-

views and Dissemination, University of York and FT Healthcare, 1997; 3.

34. Blakeborough A, Sheridan MB, Chapman AH. Complications of barium enema examinations: A survey of UK consultant Radiologists 1992 to 1994. Clin Radiol 1997;52(2):142-8.

35. Bond JH. Screening for colorectal cancer: confuting the refuters. Gastrointest Endosc 1997;45(1):105-9.

36. Bond JH. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: Can we afford not to do this? Gastroenterol Clin North Am 1997; 26(1):57-70.

37. Brewster NT, Grieve DC, Saunders JH. Double-contrast barium enema and flexible sigmoidoscopy for routine colonic investigation. Br J Surg 1994;81:445-7.

38. Bronowicki JP, Venard V, Botté C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. New Engl J Med 1997;337(4):237-40.

39. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. Ann Surg 1994;219(2):174-82.

40. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. Ann Intern Med 1990;113(10):779-88.

41. Bureau de la statistique Québec. Projections de population selon le sexe et le groupe d'âge réalisées pour les années 1991 à 2016. Service d'analyse statistique, Direction des indicateurs de résultats et information statistique, Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 1995.

42. Burtin P, Bour B, Charlois T, Ruget O, Cales P, Dauver A, Boyer J. Colonic investigations in the elderly: colonoscopy or barium enema? Aging (Milano) 1995;7(4): 190-4.

43. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd G, Smith R. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: Update 1997. Ca Cancer J Clin 1997;47(3):154-60.

44. Cadiot G. Coloscopie en 1996: prévention du cancer colorectal et autres indications. Ann Gastroent Hepatol 1997;33(2):99-102.

45. Cady B, Stone MD, Wayne J. Continuing trends in the prevalence of right-sided lesions among colorectal carcinomas. Arch Surg 1993;128(5):505-9.

46. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Early detection of colorectal cancer. Can Med Assoc J 1989; 141:209-16.

47. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. 1984 update. Can Med Assoc J 1984;30:1278-85.

48. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, Spitzer W. The periodic health examination. Can Med Assoc J 1979;121:1193-254.

49. Castiglione G, Ciatto S. Selection criteria in colorectal cancer screening. Tumori 1988; 74(4):451-6.

50. Castiglione G, Sala P, Ciatto S, Grazzini G, Mazzota A, Rosseti C, et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. Eur J Cancer Prev 1994; 3:399-405.

51. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, Ciatto S. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. Br J Cancer 1996;74(1):141-4.

52. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Mantellini P, Ciatto S. Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. J Med Screening 1997;4:142-6.

53. Chevalier S, Choinière R, Ferland M, Pageau M, Sauvageau Y, Direction de la santé publique, Québec. Community health indicators. Definitions and interpretations. Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information; 1995.

54. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. J Natl Cancer Inst 1997;89(19):1440-8.

55. Coalition canadienne pour la surveillance du cancer (CCSC). Un plan opérationnel quinquennal. 1998. Disponible à URL : http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bc/ccos/index_f.html.

56. Cohen AM, Winawer SJ. Cancer of the colon, rectum and anus. New York (NY): McGraw-Hill, Inc.; 1995.

57. Colditz GA, Hoaglin DC, Berkey CS. Cancer incidence and mortality: The priority of screening frequency and population coverage. Milbank Q 1997;75(2):147-73.

58. Colton CG, Sivak MV Jr. Flat adenomas and cancers. Gastrointest Endosc 1995; 42(2):182-4.

59. Comité consultatif sur le cancer. Programme québécois de lutte contre le cancer - Pour lutter efficacement contre le cancer, formons équipe. Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 1997.

60. Comité scientifique pour le dépistage du cancer du côlon et du rectum. Rapport de synthèse. Paris, 1997.

61. Consensus - conférence de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Conclusions et recommandations du Jury: Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:S275-S288.

62. Cooper GS, Yuan Z, Landefeld CS, Johanson JF, Rimm AA. A national population-based study of incidence of colorectal cancer and age. Implications for screening in older Americans. Cancer 1995;75(3):775-81.

63. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR et al. Pathology of the malignant colorectal polyp. Hum Pathol 1998;29(1):15-26.

64. Côté L, Brisson J, Berlinguet M, Sanscartier GP. Annexe 3 - Hospitalisations pour cancer: description et estimation des coûts, Québec, 1994-1995. Dans : Côté L, Brisson J, Pelletier G. Le cancer au Québec: statistiques de base. Document produit dans le cadre des travaux du Comité consultatif sur le cancer. Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux; 1997.

65. Crowley ML, Freeman LD, Mottet MD. Sensitivity of guaiac-impregnated cards for the detection of colorectal neoplasia. J Clin Gastroenterol 1983;5:127-30.

66. Day NE, Walter SD. Simplified models of screening for chronic disease: estimation procedures from mass screening programmes. Biometrics 1984;40:1-14.

67. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practise of oncology. 5th edition. Vol. 1. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1997.

68. Demers RY, Severson RK, Schottenfeld D, Lazar L. Incidence of colorectal adenocarcinoma by anatomic subsite. Cancer 1997; 79(3):441-7.

69. Devesa SS, Chow WH. Variation in colorectal cancer incidence in the United States by subsite of origin. Cancer 1993;71(12): 3819-26.

70. Distler P, Holt P. Are right- and left-sided colon neoplasms distinct tumors? Dig Dis 1997;15:302-11.

71. Duchesne L. Les disparus de 1995. Statistiques - Données Socio-Démographiques En Bref 1997;2(1):4-5.

72. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. J Pathol 1932;35:323-32.

73. Dukes C, Simpson WC, Mayo CW. On the spread of cancer in the rectum: the mural penetration of the carcinoma cell in the colon: Anatomic and clinical study. Br J Surg Gynecol Obst 1939;68:872-7.

74. Dunlop M. Screening for people with a family history of colorectal cancer. Br Med J 1997;314:1779-80.

75. Early D, Marshall J. Is routine screening for colorectal cancer justifiable? These gastroenterologists say YES! Postgrad Med 1997;102(1):48, 50-2.

76. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 1990;113(5):373-84.

77. Eddy DM, Nugent FW, Eddy JF, Coller J, Gilbertsen V, Gottlieb LS, et al. Screening for colorectal cancer in a high-risk population. Results of a mathematical model. Gastroenterology 1987;92(3):682-92.

78. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: Role of chance detection of lesions. J Natl Cancer Inst 1997;89(19):1423-8.

79. Eisinger F, Sobol H, Seitz JF. Prise en charge médicale des polyposes adénomateuses familiales et du syndrome de Lynch. Ann Gastroent Hepatol 1997; 33(2):67-72.

80. Elwood JM, Ali G, Schlup MM, McNoe B, Barbezat GO, North F, et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy for colorectal screening: a randomized trial of performance and acceptability. Cancer Detect Prev 1995;19(4):337-47.

81. Faivre J, Couillault C, Belghiti C. Intervention trials on colorectal cancer prevention. IARC Sci Publ 1996;139:115-24.

82. Faure H, Exbrayat C, Garnier A, Dumas P, Winckel P, Bolla M. Influence of the 'Directions for use' on positivity rates of the Hemoccult II test. Eu J Gastroentero Hepatol 1998;10(12):1021-4.

83. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61(5):759-67.

84. Ferreira MR, Vanagunas A. Limitations of digital rectal exam for occult blood testing. Gastroenterology 1993;104:A8.

85. Ferrucci JT. Colonoscopy and barium enema: radiologist's response. Gastroenterology 1997;112(1):294-7.

86. Fielding PL. Staging systems. Dans : Cohen AM, Winawer SJ, Friedman MA, Gunderson LL. Cancer of the colon, rectum and anus. New York (NY): McGraw-Hill, Inc., 1995; p. 207-15.

87. Figiel LS, Figiel SJ, Wietersen FK. Roentgenologie observations of growth rates of colonic polyps and carcinomas. Acta Radiol Diagn 1965;3:417-28.

88. Fireman BH, Quesenberry CP, Somkin CP, et al. Cost of care for cancer in a health maintenance organization. Health Care Fin Rev 1997;18(4):51-76.

89. Fletcher RH. Biennial fecal occult-blood screening reduced colorectal cancer mortality. ACP J Club 1997;62-3.

90. Fletcher RH. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult blood test? If it works, why not do it? N Eng J Med 1998;338(16):1153-4.

91. Forrest SP, Chairman. DHSS Working Group. Breast Cancer Screening: Report to the Health Ministers of England, Wales, Scotland and northern Ireland. London: HMSO; 1986.

92. Foulkes WD, Bolduc N, Lambert D, Ginsburg O, Olien L, Yandell DW et al. Increased incidence of cancer in first degree relatives of women with double primary carcinomas of the breast and colon. J Med Genet 1996;33(7):534-9.

93. Frommer DJ. What's new in colorectal cancer screening? J Gastroenterol Hepatol 1998;13(5):528-33.

94. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331(25):1669-74.

95. Fujii T, Rembacken BJ, Dixon MF, Yoshida S, Axon ATR. Flat adenomas in the United Kingdom: are treatable cancers being missed? Endosc 1998;30(7):437-43.

96. Garvican L. Planning for a possible national colorectal cancer screening programme. J Med Screen 1998; 5:187-94.

97. Gbary AR, Philippe P, Ducic S, Beland F. Spatial distribution of cancer incidence by anatomic site in Quebec. Soc Sci Med 1995;41(6):863-72.

98. Gelfand DW. Screening for colon cancer: economics and related considerations. Semin Roentgenol 1996;31(2):170-6.

99. Gérin M, Siemiatycki J, Désy M, Krewski D. Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, tolyene, xylene, and styrene: results of a case-control study in Montreal. Am J Industr Med 1998;34(2):144-56.

100. Geul KW, Bosman FT, Van Blankenstein M, Grobbee DE, Wilson JH. Prevention of colorectal cancer. Cost and effectiveness of sigmoidoscopy. Scand J Gastroenterol 1997; 32(suppl 223):79-87.

101. Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D, et al. Nutritional factors and colon carcinoma : a case-control study involving French Canadians in Montréal, Quebec, Canada. Cancer 1997; 80(5):858-64.

102. Ghadirian P, Perret C. Agrégation familiale de cancer chez les canadiens français à Montréal. Les Journées Génétiques '98 - Montréal (Résumé de communication); 1998.

103. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity and risk of colorectal adenoma in women (United States). Cancer Causes Control 1996; 7:253-63.

104. Glick SN. Colonoscopy versus barium enema: A reappraisal of the facts and issues. Gastroenterology 1997;113:1048.

105. Glick S, Wagner JL, Johnson DC. Cost-effectiveness of double-contrast barium enema in screening for colorectal cancer. Am J Roentgenol 1998;170(3):629-36.

106. Gnauck R. Screening for colon cancer in Germany. Tumori 1995;81(supplement): 30-7.

107. Goldberg MS, Theriault G. Retrospective cohort study of workers of a synthetic textiles plant in Quebec: II. Colorectal cancer mortality and incidence. Am J Ind Med 1994;25(6):909-22.

108. Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 2nd edition. St.Louis, MO: Quality Medical Publishing; 1998.

109. Gotzsche P. Screening for colorectal cancer. Lancet 1997;349:356.

110. Greegor DH. Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient. JAMA 1967;201(12):943-5.

111. Gyrd-Hansen D. Fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. Int J Technol Assess Health Care 1998;14(2):290-301.

112. Gyrd-Hansen D. Is it cost effective to introduce screening programmes for colorectal cancer? Illustrating the principles of optimal resource allocation. Health Policy 1997;41(3):189-99.

113. Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: colorectal cancer. Int J Epidemiol 1997;26(6):1172-81.

114. Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O, Centre for Health and Social Policy. Colorectal cancer screening : efficiency and cost-effectiveness. Denmark: Odense Universitet; 1997 chap.2.

115. Hall NR, Finan PJ, Ward B, Turner G, Bishop DT. Genetic susceptibility to colorectal cancer in patients under 45 years of age. Br J Surg 1994;81(10):1485-9.

116. Hardcastle JD. Author's reply to comments on (Hardcastle, JD, Chamberlain, JO, Robinson, MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348: 1472-77). Lancet 1997;349: 358.

117. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996;348(9040):1472-77.

118. Hart AR, Barone TL, Mayberry JF. Increasing compliance with colorectal cancer screening: the development of effective health education. Health Educ Res 1997; 12(2):171-80.

119. Hart AR, Kudo S, Mackay EH, Atkin WS. Flat adenomas exist in asymptomatic people: important implications for colorectal cancer screening programmes. Gut 1998; 43(2):229-31.

120. Hart AR, Wicks ACB, Mayberry JF. Colorectal cancer screening in asymptomatic populations. Gut 1995;36:590-8.

121. Hasegawa H, Ueda M, Furukawa K, Watenabe M, Teramoto T, Mukai M, Kitajima M. p53 gene mutations in early colorectal carcinoma. De novo vs. adenoma-carcinoma sequence. Int J Cancer 1995; 64(1):47-51.Hasegawa H, Ueda M, Watanabe M, Teramoto T, Mukai M, Kitajima M. K-ras gene mutations in early colorectal cancer . flat elevated vs polyp-forming cancer. Oncogene 1995;10(7):1413-6.

122. Haubrich WS, Schaffner F. Gastroenterology. 5th edition. Vol. 1. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1995. (Bockus; 1).

123. Henson DE, Hutter RV, Sobin LH, Bowman HE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with colorectal carcinoma. A basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. Task Force for Protocols on the Examination of Specimens from Patients with Colorectal Cancer. Arch Pathol Lab Med 1994;118(2):122-5.

124. Herbert C, Launoy G, Gignoux M. Factors affecting compliance with colorectal cancer screening in France: differences between intention to participate and actual participation. Eu J Cancer Prev 1997;6(1):44-52.

125. Herrinton LJ, Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Case-control study of digital-rectal screening in relation to mortality from cancer of the distal rectum. Am J Epidemiol 1995;142(9):961-5.

126. Hill MJ, Faivre J, Giacosa A. Preventive policies: A global perspective. Dans : Young GP, Rozen P, Levin B. Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. London: W.B. Saunders Company Ltd.; 1996; p. 313-20.

127. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. Gastrointest Endosc 1991; 37(2):125-7.

128. Hixson LJ, Garewal HS, McGee DL, Sloan D, Fennerty MB, Sampliner RE, Gerner EW. Ornithine decarboxylase and polyamines in colorectal neoplasia and mucosa. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2(4):369-74.

129. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Duffy S, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. Cancer Causes Control 1997;8:215-28.

130. Hristova L, Hakama M. Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, costs and quality of life up to the year 2017. Acta Oncol 1997; 36(supplé-ment 9).

131. Ikeda Y, Koyanagi N, Mori M, Ezaki T, Toyomasu T, Minagawa S, et al. Increased incidence of proximal colon cancer in the elderly. J Clin Gastroenterol 1996;23(2): 105-8.

132. Imafuku Y, Nagai T, Yoshida H. The effect of toilet sanitizers and detergents on immunological occult blood tests. Clin Chim Acta 1996;253(1-2):51-9.

133. Institut national du cancer du Canada (INCC), Statistique Canada, Registres du cancer des provinces et des territoires, Santé Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer: 1995. Toronto (Canada); 1995.

134. Institut national du cancer du Canada (INCC), Statistique Canada, Registres du cancer des provinces et des territoires, Santé Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer: 1996. Toronto (Canada); 1996.

135. Institut national du cancer du Canada (INCC), Statistique Canada, Registres du cancer des provinces et des territoires, Santé Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer: 1997. Toronto (Canada); 1997.

136. Institut national du cancer du Canada (INCC), Statistique Canada, Registres du cancer des provinces et des territoires, Santé Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer: 1998. Toronto (Canada); 1998.

137. Iscoe NA. Cancer surgery in Ontario. North York, Ontario: The Institute for Clinical Evaluative Sciences in Ontario; 1997.

138. Itzkowitz SH. Gastrointestinal adenomatous polyps. Semin Gastrointest Dis 1996; 7(2):105-16.

139. Jacobs P, Hall EM, Bachynsky J. Health Policy and Management Program, Department of Public Health Sciences, University of Alberta and Health Economics Research Center, Cross Cancer Institute. An Alberta standard cost list for health economics evaluations. Edmonton (Alberta); 1996.

140. Jacobs P, Hall E, Henderson I, Nichols D. Episodic acute care costs: Linking inpatient and home care. Can Publ Health J 1995;86(3):200-5.

141. Jain S, Peppercorn M. Inflammatory bowel disease and colon cancer: A review. Dig Dis 1997;15(4):243-52.

142. Jass JR. Future role of the pathologist in reporting colorectal cancer. World J Surg 1997;21(7):688-93.

143. Jessup JM, Menck HR, Fremgen A, Winchester DP. Diagnosing colorectal carcinoma : clinical and molecular approaches. Ca Cancer J Clin 1997;47(2):70-92.

144. Jolivet J, Ladouceur R. Le cancer colorectal. L'Actualité Médicale 1998; supplément:1-7.

145. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen adenoma follow-up study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. Scand J Gastroenterol 1993;28(10):869-74.

146. Kadakia SC, Wrobleski CS, Kadakia AS, Meier NJ. Prevalence of proximal colonic blood screening for colorectal cancer. JAMA 1989;261(4):586-93.

153. Koretz R. Is routine screening for colorectal cancer justifiable? This gastroenterologist says NO! Postgrad Med 1997; 102(1): 49, 53-5, 60-2.

polyps in average-risk asymptomatic patients with negative fecal occult blood tests and flexible sigmoidoscopy. Gastrointest Endosc 1996;44(2):112-7.

147. Kee F, Wilson RH, Gilliland R, Sloan JM, Rowlands BJ, Moorehead RJ. Changing site distribution of colorectal cancer. Br Med J 1992;305(6846):158.

148. Kelloff GJ, Boone CW, Sigman CC, Greenwald P. Chemoprevention of colorectal cancer. Dans : Young GP, Rozen P, Levin B. Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. London: W.B. Saunders Company Ltd.; 1996; p.115-39.

149. Kewenter J, Bjork S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27 700 subjects. Cancer 1988;62:645-51.

150. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. Scand J Gastroenterol 1994;29(5):468-73.

151. Knapp DA, Michocki RJ, Mays DA. Endoscopists need to clean up their act -- literally. Arch Intern Med 1998;158(8):928.

152. Knight KK, Fielding JE, Battista RN. US Preventive Services Task Force. Occult

154. Koretz R. Malignant polyps: are they sheep in wolves' clothing? Ann Intern Med 1993; 118:63-8.

155. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996;348(9040): 1467-71.

156. Kronborg O, Fenger C, Worm J, Pedersen SA, Hem J, Bertelsen K, Olsen J. Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. Scand J Gastroenterol 1992;27(1):47-52.

157. Kroser JA, Bachwich DR, Lichtenstein GR. Risk factors for the development of colorectal carcinoma and their modification. Hematol Oncol Clin N Am 1997;11(4): 547-77.

158. Kuramoto S, Mimura T, Yamasaki K, et al. Flat cancers do develop in the polyp-free large intestine. Dis Colon Rectum 1997; 40(5):534-42.

159. Labbé D. Développement d'indicateurs. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux; 1998.

160. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? JAMA 1994; 271(13):1011-3.

161. Lang CA, Ransohoff DF. What can we conclude from the randomized controlled trials of fecal occult blood test screening? Eur J Gastroentol Hepatol 1998;10(3):199-204.

162. Launoy G, Duffy SW, Prevost TC, Bouvier V. Dépistage des cancers, sensibilité du test et sensibilité du programme de dépistage. Rev Épidém Santé Publ 1988;46:420-6.

163. Launoy G, Herbert C. Conférence de consensus - textes des experts: dépistage de masse du cancer colorectal - l'état actuel en France. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:S34-S39.

164. Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V. Colorectal cancer mass-screening: estimation of faecal occult blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time. Int J Cancer 1997;73(2):220-4.

165. Lazovich D, Weiss NS, Stevens NG, White E, McKnight B, Wagner EH. A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood. J Med Screening 1995;2:84-9.

166. Leard LE, Savides TJ, Ganiats TG. Patient preferences for colorectal cancer screening. J Fam Pract 199;45(3):211-8.

167. Leclerc Y. Les cancers du côlon et du rectum: approche thérapeutique. L'Actualité Médicale 1995;(Supplément):9-11.

168. Lieberman D. Colonoscopy as a mass screening tool. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10(3):225-9.

169. Lieberman DA. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. Gastroenterology 1995;109(6):1781-90.

170. Loffeld R, Putten A, Balk A. Changes in the localization of colorectal cancer: implications for clinical practice. J Gastroenterol Hepatol 1996;11(1):47-50.

171. Lovett E. Family studies in cancers of the colon and rectum. Br J Surgery 1976; 63:13-8.

172. Lush DT. Screening for colorectal cancer. Use of a new protocol may reduce death rates. Postgrad Med 1994;96(1):99-106.

173. Lynch HT, Smyrk TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. New Engl J Med 1998;338(21):1537-8.

174. Lynch HT, Smyrk T, Lynch J. An update of HNPCC (Lynch syndrome). Cancer Genet Cytogenet 1997;93:84-99.

175. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). Oncology 1998; 55(2):103-8.

176. Macrae FA, St. John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. Gastroenterology 1982; 82(5 Pt 1):891-8.

177. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. Dis Colon Rectum 1982;25(6):558-62.

178. Mandel JS. Advances in screening for colorectal cancer. Cancer Treat Res 1996; 86:51-76.

179. Mandel JS. Colorectal cancer screening. Cancer Metastasis 1997;16(3-4):263-79.

180. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradle GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study [published erratum appears in N Engl J Med 1993 Aug 26;329(9):672]. N Engl J Med 1993; 328(19):1365-71.

181. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Can Inst 1999; 91(5):434-7.

182. Markham B, Hutchison B, Birch S, Goldsmith L, Evans CE. Casting the screening net: Separating big fish from little fish. McMaster University Centre for Health Economics and Policy Analysis; 1997. Working Paper 97-1.

183. Markowitz AJ, Winawer SJ. Screening and surveillance for colorectal carcinoma. Hematol Oncol Clin N Am 1997;11(4):579-608.

184. Marshall J, Alberts D, Sampliner R. Colon cancer reduction: questions about implementation of proven techniques. Arch Intern Med 1997;157(1919-20).

185. McLean R. Follow-up of patients with colorectal cancer: To find a balance between the 'Therapeutic Nihilism' of no follow-up and the 'waste of time and money' of intensive follow-up. Montréal : Conseil d'évaluation des technologies de la santé; 1997. (Document de travail).

186. McLean R. Imaging techniques in colorectal cancer. Montréal : Conseil d'évaluation des technologies de la santé; 1997. (Document de travail).

187. Mecklin JP, Jarvinen H, Hakkiluoto A, *et al.* Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1995;38:588-93.

188. Menck HR, Jessup JM, Eyre HJ, Cunningham MP, Fremgen A, Murphy GP, Winchester DP. Clinical highlights from the national cancer data base: 1997. Ca Cancer J Clin 1997;47(3):161-70.

189. Messerini L, Vitelli F, De Vitis L, Mori S, Calzolari A, Palmirotta R, et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: Relationship to clinico-pathological variables. J Pathol 1997;182: 380-4.

190. Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS): St-Laurent D, Dumont L, Lebel G *et al.*, Direction de l'analyse et de la surveillance de la santé et du bien-être. Surveillance de la mortalité au Québec: Année 1996. Québec: Direction générale de la santé publique, MSSS; 1998.

191. Morrison AS. Screening in chronic disease. New York: Oxford University Press; 1992.

192. Morson BC, Sobin LH, World Health Organization (WHO). Histological typing of intestinal tumors. (International histological classification of tumors No. 15). Geneva : WHO, 1976.

193. Mulcahy HE, Farthing MJG, O'Donoghue DP. Screening for asymptomatic colorectal cancer. Br Med J 1997;314:285-91.

194. Müller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. Arch Intern Med 1995;155(16):1741-8.

195. Mushinski M. Variation in in-hospital charges for colorectal cancer treatment. Statistical Bulletin 1998;79(1):19-27.

196. Muto T, Bussey JJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975;36:2251-70.

197. Muto T, Nagawa H, Watanabe T, Masaki T, Sawada T. Colorectal carcinogenesis - historical review. Dis Colon Rectum 1997;40(10 (suppl)):S80-S85.

198. Myers RE, Vernon SW, Tilley BC, Lu M, Watts BG. Intention to screen for colorectal cancer among white male employees. Preventive Med 1998;27:279-87.

199. Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. J Med Screen 1996;3(2):63-5.

200. National Cancer Institute (NCI): National Cancer Institute. Working guidelines for early cancer detection: rationale and supporting evidence to decrease mortality. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1987.

201. Neilson AR, Whynes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: a simulation model. IMA J Math Appl Med Biol 1995;12(3-4):355-67.

202. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1992;84(20):1572-5.

203. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, Attendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: Multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. Endoscopy 1997; 29(7):626-31.

204. O'Brien BD, Brown ML, Kephart G. Estimation of hospital costs for colorectal cancer care in Nova Scotia. Presented at the Canadian Health Economics Research Association Annual Meeting in Ottawa, Canada, August 23, 1997.

205. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990;98(2):371-9.

206. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. Br J Surg 1998;85:246-48.

207. Owen DA. Flat adenoma, flat carcinoma, and de novo carcinoma of the colon. Cancer 1996;77(1):3-6.

208. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al., International Agency for Research on Cancer, World Health Organization and International Association of Cancer Registries. Cancer incidence in five continents. Vol. VI. Lyon: IARC Scientific Publications; 1992.

209. Pelletier G. La survie reliée au cancer: le Québec comparé. (Données statistiques et indicateurs; vol 32). Québec: Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la planification et de l'évaluation; 1996.

210. Petravage J, Swedberg J. Patient response to sigmoidoscopy recommendations via mailed reminders. Fam Pract 1988;27:387-9.

211. Pocard M, Salmon RJ, Muleris M, et al. [Two colons--two cancers? Proximal or distal adenocarcinoma: arguments for a different carcinogenesis]. Bull Cancer Paris 1995;82(1):10-21.

212. Ponz de Leon M, Sacchetti C, Sassatelli R, Zanghieri G, Roncucci L, Scalmati A. Evidence for the existence of different types of large bowel tumor: suggestions from the clinical data of a population-based registry. J Surg Oncol 1990;44(1):35-43.

213. Potter J. Nutrition and colorectal cancer. Cancer Causes Control 1996;7:127-46.

214. Prévost TC, Launoy G, Duffy SW, Chen HH. Estimating sensitivity and sojourn time in screening for colorectal cancer: a comparison of statistical approaches. Am J Epidemiol 1998; 148(6):609-19.

215. Pye G, Jackson J, Thomas WM, Hardcastle JD. Comparison of Coloscreen Self-Test and Haemoccult faecal occult blood tests in the detection of colorectal cancer in symptomatic patients. Br J Surg 1990;77(6):630-1.

216. Pye G, Marks CG, Martin S, Marks V, Jackson J, Hardcastle JD. An evaluation of Fecatwin/Feca EIA; a faecal occult blood test for detecting colonic neoplasia. Eur J Surg Oncol 1989;15(5):446-8.

217. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: A background paper. Ann Intern Med 1997;126(10):811-22.

218. Read TE, Read JD, Butterly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. N Engl J Med 1997;336(1):8-12.

219. Recommendations on population screening for colorectal cancer in New Zealand. Members of the National Health Committee Working Party on Population Screening for Colorectal Cancer. NZ Med J 1999;112: (1080)4-6.

220. Rex DK. American Cancer Society guidelines: are we truly improving all aspects of effectiveness? Am J Gastroenterol 1998; 93(3):475-7.

221. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology 1997;112(1):24-8.

222. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. Gastroenterology 1997; 112(1):17-23.

223. Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM, Lehman GA. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. Gastroenterology 1992;102(1):317-9.

224. Robinson MHE, Moss SM, Hardcastle JD, Whynes DK, Chamberlain JO, Mangham CM. Effect of retesting with dietary restriction in Haemoccult screening for colorectal cancer. J Med Screen 1995; 2(1):41-4.

225. Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Whynes DK, Bostock K, Hardcastle JD. Is an immunological faecal occult blood test better than Haemoccult? A cost-benefit study. Eur J Surg Oncol 1995; 21(3):261-4.

226. Rouvière H. Anatomie humaine: Descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome II, Tronc. 11ème édition. Paris: Masson; 1981.

227. Rozen P. Colorectal cancer screening in Israel. Gastrointest Endosc 1998;47(1):97-8.

228. Rustgi AK, Nakagawa H, Yan YX. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): new insights from genetic linkage. Gastroenterology 1994;106(3): 815-7.

229. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd edition. Boston: Little, Brown and Company, 1991.

230. Saito H. Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood testing. Jpn J Cancer Res 1996;87:1011-24.

231. Saito Y, Slezak P, Rubio C. The diagnostic value of combining flexible sigmoidoscopy and double-contrast barium enema as a one-stage procedure. Gastrointest Radiol 1989; 14(4):357-9.

232. Salkeld G, Young G, Haas M, Glasziou P. Cost-effectiveness analysis of screening by faecal occult blood testing for colorectal cancer in Australia. Aust NZ J Public Health 1996;20(2):138-43.

233. Sariego J, Byrd ME, Kerstein M, Sano C, Matsumoto T. Changing patterns in colorectal carcinoma: a 25-year experience. Am Surg 1992;58(11):686-91.

234. Saunders BP, Fukumoto M, Halligan S, Jobling C, Moussa ME, Bartram CI, Williams CB. Why is colonoscopy more difficult in women? Gastrointest Endosc 1996; 43(2.1):124-6.

235. Schatzkin A. Dietary prevention of colorectal cancer. Dans : Young GP, Rozen P, Levin B. Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. London: W.B. Saunders Company Ltd., 1996; chap. 10, p. 103-13.

236. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. Cancer 1998;82(1): 60-9.

237. Schoen RE, Corle D, Cranston L, et al. Is colonoscopy needed for the nonadvanced adenoma found on sigmoidoscopy ? Gastroenterol 1998;115:533-41.

238. Schoen RE, Gerber LD, Margulies C. The pathologic measurement of polyp size is preferable to the endoscopic estimate. Gastrointest Endosc 1997;46(6):492-6.

239. Scott N, Quirke P. Molecular biology of colorectal neoplasia. Gut 1993;34(3):289-92.

240. Selby JV, Friedman GD. US Preventive Services Task Force. Sigmoidoscopy in the periodic health examination of asymptomatic adults. JAMA 1989;261(4):594-601.

241. Selby JV, Friedman GD, Collen MF. Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study. J Clin Epidemiol 1988;41(5):427-34.

242. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med 1992;326(10):653-7.

243. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. Ann Intern Med 1993;118(1):1-6.

244. Senore C, Segnan N, Rossini FP, Ferraris R, Cavallero M, Coppola F, et al. Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy. J Med Screening 1996;3:72-8.

245. Shamsuddin AM. A simple mucus test for cancer screening. Anticancer Res 1996; 16(4B):2193-9.

246. Shamsuddin AM, Kato Y, Kunishima N. Carcinoma in situ in nonpolypoid mucosa of the large intestine: Report of a case with significance in strategies for early detection. Cancer 1985;56:2849-54.

247. Shamsuddin AM, Sakamoto K. Carbohydrate tumor marker: basis for a simple test for colorectal cancer. Adv Exp Med Biol 1994;354:85-99.

248. Shimbo T, Glick HA, Eisenberg JM. Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screening in Japan. Int J Technol Assess Health Care 1994;10(3):359-75.

249. Shultz EK. Analytical goals and clinical interpretation of laboratory procedures. Dans : Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER. Textbook of clinical chemistry. 2nd edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1994; p. 485-507.

250. Simon J. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult blood test? Postpone population screening until problems are solved. N Eng J Med 1998; 338(16):1151-2.

251. Sinatra MA, Young GP, St.John DJB, Blake D, Ratnaike S, The Faecal Occult Blood Testing Study Group. A study of laboratory based faecal occult blood testing in Melbourne, Australia. J Gastroenterol Hepatol 1998;13(4):396-400.

252. Solomon MJ, McLeod RS. Periodic health examination, 1994 update: 2. Screening strategies for colorectal cancer. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Can Med Assoc J 1994;150(12): 1961-70.

253. Solomon MJ, McLeod RS, Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Examen médical périodique, mise à jour de 1994: 2. Stratégies de dépistage du cancer colorectal. Le Médecin du Québec 1996;supplément:9-16.

254. Sommer T, Kronborg O. Possible causes of a positive Haemoccult-II test in a population screening study for colorectal neoplasia. Eur J Cancer Prev 1996;5(3):181-7.

255. Songster CL, Barrows GH, Jarrett DD. Immunochemical detection of fecal occult blood--the fecal smear punch-disc test: a new non-invasive screening test for colo-

rectal cancer. Cancer 1980;45(5 Suppl): 1099-102.

256. Soravia C, Bapat B, Cohen Z. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects. Postgrad Med Ed 1997;127(16): 682-90.

257. Sous-comité sur le dépistage. Le dépistage du cancer - Orientations. Comité consultatif sur le cancer. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 1996.

258. St. John DJB, McHutchinson JG, Deacon M, Alexeyeff M, Young G. Detection of colorectal pathology: comparison of Hemoccult and Hemoquant tests for occult blood. Gastroenterology 1988;94:A445.

259. St. John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. Gastroenterology 1993;104(6):1661-8.

260. Statistique Canada: Centre canadien d'information sur la santé. Tables de mortalité, Canada et provinces: 1985-1987. Ottawa (Ontario): Ministre des Approvisionnements et Services Canada; 1990. (Rapports sur la santé; vol 2).

261. Statistique Canada et Conseil canadien des registres du cancer. La filière du cancer. Bulletin des registres de cancer au Canada. Ottawa (Ontario): Statistique Canada; 1996; Numéro 16.

262. Steine S, Stordahl A, Lunde O.C., Loken K, Laerum E. Double-contrast barium enema versus colonoscopy in the diagnosis of neoplastic disorders: aspects of decision-making in general practice. Fam Pract 1993;10:288-91.

263. Stephenson BM, Murday VA, Finan PJ, Quirke P, Dixon MF, Bishop DT. Feasibility of family based screening for colorectal neoplasia: experience in one general surgical practice. Gut 1993;34(1):96-100.

264. Stevenson CE. Statistical models for cancer screening. Stat Models Med Res 1995; 4(4):18-32.

265. Stolte M, Bethke B. Colorectal mini-de novo carcinoma: a reality in Germany too. Endoscopy 1995;27(4):286-90.

266. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987;93:1009-13.

267. Tate JJ, Northway J, Royle GT, Taylor I. Evaluation of a 'DIY' test for the detection of colorectal cancer. J R Soc Med 1989; 82(7):388-90.

268. Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988 to 1996. J Med Screening 1997;4:147-51.

269. Terracini B, Siemiatycki J, Richardson L. Cancer incidence and risk factors among Montreal residents of Italian origin. Int J Epidemiol 1990;19(3):491-7.

270. Thomas WM. Previously unpublished results from the Nottingham trial (Personnal communication with Walker and Whynes, 1992).

271. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Chamberlain J, Charnley RM. Role of dietary restriction in Haemoccult screening for colorectal cancer. Br J Surg 1989;76(9): 976-8.

272. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Mangham CM. Faecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a randomized trial of three days or six days of tests. Br J Surg 1990; 77(3):277-9.

273. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Walker AR. Screening for colorectal carcinoma: an analysis of the sensitivity of haemoccult. Br J Surg 1992;79(8):833-5.

274. Thouez JP, Block I. Frequency of cancers linked to where and how people live. The Gazette. 1998: A1-A2 (A).

275. Thouez JP, Latreille J, Rannou A, Ghadirian P. [Geo-pathologic considerations on the most frequent tumors in Quebec presented in 1984-1986 and 1989-1991]. Santé 1996;6(5):309-16.

276. Tomoda H, Baba H, Taketomi A, Kohnoe S, Seo Y, Saito T. Changing site distribution of Japanese colorectal cancer. Oncology Reports 1997;4:1011-3.

277. Torgerson DJ, Donaldson D. An economic view of high compliance as a screening objective. Br Med J 1994;308:117-9.

278. Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 1995; 332(13):861-7.

279. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Haas M, Plunkett A, Salkeld G. The potential benefits and harms of screening for colorectal cancer. Aust J Publ Health 1995;19(1):24-8.

280. Towler B, Irwig L, Gasziou P, Kewenter J, Weller DSC. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Br Med J 1998;317:559-65.

281. Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. The Cochrane Library 1998; (3):1-12.

282. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. Ann Surg 1967; 166(3):420-7.

283. U.S. Congress: Office of Technology Assessment. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. Washington (DC); 1995.

284. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

285. Union internationale contre le cancer (UICC). UICC TNM. Classification of malignant tumours. Berlin: Springer-Verlag; 1987.

286. Uno Y, Munakata A. Endoscopic and histologic correlates of colorectal polyp bleeding. Gastrointest Endosc 1995; 41(5):460-7.

287. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1406-22.

288. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988;319(9): 525-32.

289. Wagner JL, Duffy B, Wadhwa S, Jakubowski L (U.S. Congress: Office of Technology Assessment). Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in the elderly - Background paper. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1990. (Preventive Health Services Under Medicare).

290. Wagner JL, Herdman RC, Wadhwa S. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in the elderly. Ann Intern Med 1991;115(10):807-17.

291. Wagner JL, Tunis S, Behney CJ, Ching A, Office of Technology Assessment. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. Congress of the United States; 1995.

292. Wagner JL, Tunis S, Brown M, Ching A, Almeida R. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. Dans : Young GP, Rozen P, Levin B. Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. London: W.B. Saunders Company Ltd.; 1996: 321-41.

293. Wahrendorf J, Robra BP, Wiebelt H, Oberhausen R, Weiland M, Dhom G. Effectiveness of colorectal cancer screening: results from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. Eur J Cancer Prev 1993;2(3):221-7.

294. Walker A, Whynes DK. Filtering strategies in mass population screening for colorectal cancer: an economic evaluation. Med Decis Making 1992;12(1):2-7.

295. Walker A, Whynes DK, Chamberlain JO, Hardcastle JD. The cost of screening for colorectal cancer. J Epidemiol Community Health 1991;45(3):220-4.

296. Walker AR, Whynes DK, Chamberlain JO, Hardcastle JD. The hospital costs of diagnostic procedures for colorectal cancer. J Clin Epidemiol 1991;44(9):907-14.

297. Wallace MB, Kemp JA, Trnka YM, Donovan JM, Farraye FA. Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy? Ann Intern Med 1998;129(4):273-8.

298. Waye JD, Khan O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. Gastrointestinal Endoscopy Clin N Am 1996;6(2):343-77.

299. Weed DL. Methodologic guidelines for review papers. J Natl Cancer Inst 1997; 89(1):6-7.

300. Weinberg DS, Strom BL. Screening for colon cancer: A review of current and future strategies. Semin Oncol 1995;22(5): 433-47.

301. Weller DP, Owen N, Hiller JE, Willson K, Wilson D. Colorectal cancer and its prevention: prevalence of beliefs, attitudes, intentions and behaviour. Aust J Publ Health 1995;19(1):19-23.

302. Westergaard H. Colorectal cancer: the role of screening and surveillance. J Investig Med 1996;44(5):216-27.

303. Whynes DK, Neilson AR, Robinson MH, Hardcastle JD. Colorectal cancer screening and quality of life. Qual Life Res 1994; 3(3):191-8.

304. Whynes DK, Neilson AR, Walker AR, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? Health Econ 1998;7(1):21-9.

305. Whynes DK, Walker AR, Chamberlain JO, Hardcastle JD. Screening and the costs of treating colorectal cancer. Br J Cancer 1993;68(5):965-8.

306. Whynes DK, Walker AR, Hardcastle JD. Cost-effective screening strategies for colorectal cancer [see comments]. J Public Health Med 1992; 14(1):43-9.

307. Whynes DK, Walker AR, Hardcastle JD. Cost savings in mass population screening for colorectal cancer resulting from the early detection and excision of adenomas. Health Econ 1992; 1:53-60.

308. Wilson RH, Sloan JM, Rowlands BJ, Moorehead RJ, Kee F. Site distribution of colo-

rectal cancer. Br Med J 1992; 304(6837):1312-3.

309. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. J Natl Cancer Inst 1993; 85(16): 1311-18.

310. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;(112): 594-642.

311. Winawer SJ, Sherlock P, Leffall LD, et al. American Cancer Society. Colorectal cancer: essentials for primary care physicians. US: Health Learning Systems Inc.; 1982.

312. Winawer SJ, St John DJ, Bond JH, Rozen P, Burt RW, Waye JD, et al. Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. WHO Collaborating Center for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ 1995;73(1):7-10.

313. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O' Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. New Engl J Med 1996;334(2):82-7.

314. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. The National Polyp Study. Eur J Can Prev 1993;2 (suppl. 2):83-7.

315. Winchester DP, Sylvester J, Maher ML. Risks and benefits of mass screening for colorectal neoplasia with the stool guaiac test. Ca 1983;33:333-43.

316. Woolf S. Counselling to promote a healthy diet. U.S. Preventive Services Task Force. [illegible] edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 625-42.

317. Woolf SH, Ganiats TG. Judging the guidelines for colorectal cancer screening. Am Fam Physician 1997;55(8):2595.

318. Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K. What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? Dis Colon Rectum 1997;40(8):935-8.

319. Young GP, Rozen P, Levin B (eds). Prevention and early detection of colorectal cancer. London: W.B. Saunders Company Ltd.; 1996.

320. Young GP, St John DJB. Selecting an occult blood test for use as a screening tool for large bowel cancer. Dans : Rozen P, Reich C, Winawer SJ, (eds). Large Bowel Cancer : Policy, Prevention, Research and Treatment. Frontiers in Gastrointestinal Research edition. Vol. 18. Basel, Karger; 1991 p. 135-56.

321. Zarchy TM, Ershoff D. Do characteristics of adenomas on flexible sigmoidoscopy predict advanced lesions on baseline colonoscopy? Gastroenterology 1994;106: 1502-4.

322. Zhou DY, Feng FC, Zhang YL, Lai ZS, Zhang WD, Li LB, et al. Comparison of Shams' test for rectal mucus to an immunological test for fecal occult blood in large intestinal carcinoma screening. Analysis of a check-up of 6480 asymptomatic subjects. Chin Med J Engl 1993;106(10):739-42.

SUMMARY

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer death in industrialised countries. Québec does not escape this general trend. As part of its mandate, the Comité consultatif sur le cancer, which was set up by the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec to examine the entire issue of cancer and ways to combat it, has naturally devoted special attention to colorectal cancer, given its extent. In its 1997 report, the committee could not, at that time, recommend the development of systematic screening activities, one of the reasons being the lack of convincing data. However, it did recommend that the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* undertake an in-depth examination of the efficacy and efficiency of CRC screening in terms of mortality reduction.

Since the *Conseil* had already begun work on the comparative efficacy of different techniques for diagnosing colorectal lesions and decided to include within the scope of this problem their impact on the prevention of mortality, it was quickly able to accommodate the Comité consultatif sur le cancer's request. This report examines the evidence regarding the efficacy of different strategies for identifying and treating both precancerous lesions and malignant lesions that are still in their early stages. This examination is based on an in-depth, critical literature review but first provides basic information on the epidemiology and carcinogenesis of colorectal cancer. Special attention is also given to the different models for determining both the efficacy and cost-effectiveness of various screening strategies. Lastly, an overview of colorectal cancer in Québec and different scenarios are followed by conclusions and recommendations.

This report focuses specifically on colorectal cancer in average-risk, asymptomatic people, since it is assumed that people at higher risk (familial and genetic factors) are already being taken care of by other mechanisms. However, as part of the overall work on the transfer of human genetics research findings to clinical practice, the *Conseil* has already decided to prepare a report on the usefulness of instituting screening based on genetic susceptibility to colorectal cancer.

Colorectal cancer

The number of new cases of colorectal cancer in Québec in 1998 is estimated at 4,200, with 2,200 cases in men and 2,000 in women. Colorectal cancer ranks third in terms of the incidence of cancer in men after lung and prostate cancer and in women after breast and lung cancer. The comparative incidence rate (per 100,000 population) of colorectal cancer is higher in men (62) than in women (41). The incidence of colon cancer is higher than that of rectal cancer by about 1.6-fold in men and about 2.3-fold in women.

The number of deaths from colorectal cancer in Québec in 1998 is estimated at 1,990, with 1,000 in men and 990 in women. It ranks second in terms of mortality in men, together with prostate cancer, after lung cancer, and third in women after breast and lung cancer. The comparative mortality rate (per 100,000 population) is higher in men (30) than in women (19).

With a ratio of 0.47 for the number of deaths to the number of new cases, the prognosis in

colorectal cancer is fair, differing both from the favourable prognosis in prostate (ratio, 0.25) and breast (ratio, 0.34) cancer and from the poor prognosis in lung cancer (ratio, 0.81).

In terms of the potential years of life lost due to cancer, colorectal cancer ranks third, with close to 10%. It comes after lung and breast cancer and before prostate cancer, which ranks sixth.

For all cases of colorectal cancer, relative survival decreases from about 72% after one year to about 52% at five years. Survival is strongly associated with the stage of the malignant lesions at the time of treatment. In the early stages, when lesions are well circumscribed, survival is approximately 90% at five years. It is less than 5% in advanced cases, when metastases have spread.

People with colorectal cancer very often remain asymptomatic during the early stages of the disease. Screening is therefore targeted at individuals whose cancers are still in their early stages, when survival is the highest.

There are many CRC risk factors. They are individual, familial and genetic factors. Inflammatory bowel disease, familial adenomatous polyposis, hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome and family history are high risk factors and reportedly account for 10 to 30% of new cases each year.

Between 70 and 90% of colorectal cancers occur in asymptomatic individuals aged 50 and older in whom there is no identifiable risk other than age. They are considered to be at average risk and are the target of the screening discussed in this report. Genetic screening will be dealt with in a subsequent report.

The annual cancer-related hospitalisation costs in Québec in 1994-1995 can serve as point of comparison for expenses attributable to the main cancers. Colorectal cancer ranked second, with $45.8 million, after lung cancer, $59.8 million, and was followed by breast cancer, with $27.1 million, lymphomas, $25.3 million, and prostate cancer, with $17.8 million.

In another connection, comparing the major cancers after lung cancer in terms of incidence and mortality reveals that research grants obtained in Québec between 1994 and 1998 for breast cancer amounted to $15.8 million, prostate cancer $6.8 million and intestinal cancer $4.6 million, for a total of $27.2 million (Medical Research Council of Canada and Fonds de la recherche en santé du Québec). If, proportionately, for each new case of cancer in 1998, $1.00 was granted for intestinal cancer research, then $1.70 was granted for prostate cancer research and $3.38 for breast cancer research.

Efficacy of treatments

Surgery is the main treatment with curative intent for colorectal cancer. Tumour excision is the only intervention for early-stage tumours (TNM classification), specifically, stage I and stage II colon cancers and stage I rectal cancers. In more advanced cases, chemotherapy and radiation therapy may be added, chemotherapy for stage III colon cancers and stage II and stage III rectal cancers. For these rectal cancers, radiation therapy is added to chemotherapy. For stage IV cancers of both the rectum and colon, the treatments are palliative in nature, being surgery, chemotherapy and radiation therapy, if need be. The 5-year survival rate is higher if the tumours are in their early stages. It is greater than 90% for stage I lesions; 60 to 80% for stage II lesions: 30 to 60% for stage III lesions and less than 5% for stage IV lesions.

It takes several years for cancerous colorectal tumours (carcinomas) to progress from premalignant lesions consisting, for the most

part, of adenomatous polyps. Several case-control studies showed that excising polyps reduced the occurrence of carcinomas, that excising carcinomas in their early stages reduced mortality and that excising polyps ultimately resulted in a reduction in mortality. In light of these favourable results of intervention during one of the stages in the adenoma-carcinoma sequence, adenomatous polyps and early-stage cancers are the target of screening aimed at reducing CRC mortality.

Efficacy of screening

Only recently was evidence of the efficacy of screening from randomised controlled trials in asymptomatic individuals obtained. Two randomised controlled studies conducted in the United Kingdom and Denmark were published in November 1996. One randomised controlled trial conducted in United States had been published three years earlier. The findings of the three studies were generally identical: fecal occult blood (FOB) testing leads to a reduction in the relative risk of CRC mortality. An update of the American study published in March 1999 confirmed these findings.

The American study was conducted in average-risk, asymptomatic volunteers aged 50 to 80 years. It revealed a significant reduction (33%) in the risk of CRC mortality through annual screening with a rehydrated, guaiac-type chemical FOB test. After 13 years of follow-up, biennial screening resulted in a non-significant reduction (6%) in the risk of CRC mortality. After 18 years of follow-up, the reduction was 21% and was significant.

The British and Danish studies involved average-risk, asymptomatic subjects. They were recruited from the population aged 45 to 74 years in the United Kingdom and 45 to 75 years in Denmark. The screening was conducted every other year using a non-rehydrated guaiac test. The reductions in the risk of CRC mortality, which were significant, were 15% and 18%, respectively.

In all three studies, a positive FOB test result was followed by a medical examination and a diagnostic procedure. The latter consisted of a colonoscopy or, failing that, a barium enema, preferably double-contrast, with or without a complementary sigmoidoscopy.

This new evidence resparked the debate over instituting mass screening of average-risk, asymptomatic individuals and using diagnostic procedures for screening purposes.

Controversy over test equivalence

Only screening by guaiac-type chemical FOB tests has been shown to be effective. Yet the uncertain performance of guaiac tests (low sensitivity, poor specificity and low predictive value, especially in the case of polyps) has several ramifications, one being that a considerable number of positive results lead to expensive diagnostic colonoscopies. Also, in the British and Danish trials, the number of cancers diagnosed after a negative test was higher than the number of those detected following a positive test result, which means that the sensitivity of such screening is less than 50%. This explains the many efforts being made to find FOB tests with a higher level of performance or to use diagnostic procedures for screening purposes, especially colonoscopy, which is the gold standard both for screening and diagnosis.

The advantages and limitations of each of the different diagnostic procedures used for screening

purposes have not yet been demonstrated in randomised controlled trials. Following proposals regarding the preventive potential of a "one-time sigmoidoscopy" at age 55, various feasibility studies have been carried out, are in progress or are scheduled. Other studies are evaluating various chemical and immunological FOB tests or various screening strategies involving sigmoidoscopy alone or in conjunction with an FOB test.

In the meantime, assessment needs have led to increasingly refined models for determining the efficacy and cost-effectiveness of different screening strategies.

Models

Models of a number of screening strategies have been constructed. Some of them, the monophasic ones, involve a single screening test, such as FOB ***or*** a type of endoscopy (sigmoidoscopy or colonoscopy). The others, the multiphasic ones, involve a combination of tests, such as FOB ***and*** a screening endoscopy. Depending on their characteristics, certain techniques, such as colonoscopy and sigmoidoscopy, can be used both for screening and diagnostic and therapeutic purposes.

The choice of modelling parameters is varied. Specifically, it is based on the natural history of the disease (e.g. the rate of adenomatous polyp-to- carcinoma transformation), the complication rates of the different tests or procedures, the life expectancy of the target populations, the likelihood of having cancer that will or will not be detected, depending on the test, and the costs. In some models, the costs are limited to those of the screening activities, while others include the treatment costs and those associated with the complications.

On the whole, the compilations are not thorough enough to take into account all the costs to the health-care systems concerned. Thus, some models include the costs of the screening and diagnostic tests, but not the treatment or surveillance costs, while others include them. In the latter models, some authors make a distinction between the cost of curative-intent treatments and the cost of palliative care. This cost disparity between the different models makes it difficult to compare them.

However, the nature and extent of the differences between the parameters seem to be within compatible limits, with the result that attention can be directed toward the concordance of the results yielded by the models of various strategies rather than the disparity between their premises. Thus: All the strategies that have been modelled, whether they involve a single screening test (monophasic) or a combination of two (or three) tests (multiphasic), lead to a reduction in CRC mortality.

- Colonoscopy could prove to be one of the more effective screening strategies. Its cost is usually prohibitive, although sensitivity analyses show that it is competitive in certain plausible conditions of utilisation.

- Double-contrast barium enema (DCBE) could constitute an alternative to screening colonoscopy.

- Sigmoidoscopy often has a lower level of performance than colonoscopy or double-contrast barium enema, mainly because it can detect only between 50 and 60% of all colorectal cancers. Consideration is often given to performing a sigmoidoscopy in conjunction with a DCBE.

- FOB testing is often the least expensive and least effective strategy.

- The costs of all the strategies are within the upper limit usually accepted in the United States for other preventive technologies, i.e. about $40,000 US per life-year saved. Most of the strategies involve a cost of under $20,000 US per life-year saved.

- In terms of the cost per QALY (quality-adjusted life-year), simulations show that CRC screening compares favourably with breast cancer screening.

These models, in which the parameters are often theoretical, reveal that each strategy has certain advantages and disadvantages. From a practical and operational standpoint, the parameters used in these models should reflect the actual conditions in the health-care systems in which these parameters apply. Otherwise, the conclusions drawn from the models will remain hypothetical.

Efficacy and cost of a colorectal cancer screening program tailored for Québec

Conditions similar to those of the British and Danish study designs have served as the basis for the following estimates, which are preliminary and need to be validated. Using 1993 Québec data, it can be estimated that a biennial screening program based on a non-rehydrated, guaiac-type FOB test and targeted at asymptomatic individuals aged 50 to 79 years could have prevented approximately 192 deaths, if the program had been in place long enough to achieve a 16% reduction in mortality. This figure was derived by combining, by meta-analysis, the result of 15% obtained in the United Kingdom and that of 18% obtained in Denmark.

When calculating the costs of FOB testing and, if need be, of the medical examinations followed by diagnostic procedures (including, if necessary, polypectomies or biopsies), the cost of implementing and managing the program was not taken into account.

For a screening campaign, this cost would be, on average, $17.3 million. In calculating the number of potential years of life lost that would be gained with a 16% mortality reduction, we obtain 2,927 life-years gained for the 192 deaths prevented, or a screening cost of under $6,000 per life-year gained. With the results of the American models estimating the average number of life-years gained through screening, we could, however, place this cost at close to $11,000 per life-year gained. The cost is that of biennial screening, which implies that the annual cost would be considerably lower.

Although these preliminary estimates were not subjected to a sensitivity analysis, they do provide enough information in favour of conducting feasibility studies and pilot trials to validate, from an operational standpoint, what has been learned over the past few years.

Conclusions

The *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* believes that a CRC screening program would significantly reduce mortality from this type of cancer.

In principle, the program would be modelled on the designs of the British and Danish studies. It would target asymptomatic people aged 50 to 79 years and would involve biennial FOB screening with guaiac-type specimen-collection and test

kits containing mail-in slides. Two stool samples would be collected from each of three consecutive bowel movements, with no prior dietary or medicinal restrictions. The slides would not be rehydrated before the actual tests are performed in designated laboratories. A single positive finding would result in an invitation for an interview and a medical examination followed by a diagnostic and, if need be, therapeutic colonoscopy.

This program is based on the existing evidence of efficacy and can serve as a basis for implementing CRC screening. In light of ongoing research, it would be advisable to explore other screening strategies, such as colonoscopy, sigmoidoscopy and double-contrast barium enema (DCBE). Sigmoidoscopy could be used alone or in conjunction with other tests, such as a chemical or an immunological FOB test.

However, the following preconditions should be applied both to the institution of the proposed program and to the exploration of other screening strategies:

- The screening and diagnostic tests should first be validated in the operational context in which they would be performed.

- A computerised model for comparing the cost-effectiveness of different strategies applicable to the Québec population should be developed.

- Feasibility studies and pilot trials should be conducted in order to validate the operational parameters and the costs associated with these strategies.

Specifically, the objectives of these feasibility studies and pilot trials would be to:

- Define the optimal conditions for soliciting and training the target population in obtaining and mailing in stool samples.

- Determine the criteria for recognising laboratories designated for FOB testing (training of personnel, equipment, etc.).

- Validate FOB tests with a higher level of performance (e.g. immunochemical tests, whether automated or not).

- Estimate the cost of purchasing additional colonoscopes to meet the increased demand generated by screening and the cost of earlier replacement caused by their increased utilisation.

- Assess the feasibility of sigmoidoscopy in hospitals where colonoscopy is not practicable on a large scale, or of using DCBE in its place.

Standardising the classification of pathology reports for describing the stages of the colorectal cancers at diagnosis and during follow-ups.

- Ensure that the stages of the lesions at diagnosis are recorded in the Québec tumour database.

Some feasibility studies or pilot trials would require research teams whose task would be to examine different aspects of CRC screening, such as models applicable to different strategies, the target population's acceptance of the tests, the evaluation of intermediate and global indicators of the program's efficacy, and ethical aspects. These teams could be part of the networks that receive grants from the *Fonds de la recherche en santé du Québec*.

The task of coordinating the research and intervention activities should be assigned to a core committee bringing together all the different types of expertise necessary for conducting the research and for ensuring that the screening program proceeds smoothly. Adjustments could thus be made to the program (e.g. targeting certain age groups, new screening strategies) as new knowledge is acquired through evaluative research carried out while the program is in operation.